

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Klinika nukleární medicíny

DIZERTAČNÍ PRÁCE

SEMIKVANTITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ HODNOCENÍ ¹⁸F-FDG PET/CT U VYBRANÝCH TYPŮ LYMFOMŮ A JEHO PROGNOSTICKÝ VÝZNAM

MUDr. Lenka Henzlová

Školitel: doc. MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.

Olomouc 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně a všechny zdroje informací, které jsem použila, jsem uvedla v seznamu literatury.

V Olomouci dne

Lenka Henzlová

Poděkování

V první řadě děkuji svému školiteli, doc. MUDr. Pavlu Korandovi, Ph.D. za cenné rady a podporu při psaní této dizertační práce, jakož i za odborné vedení v celém mém profesním životě. Můj dík patří i mým kolegům - Ing. Jaroslavu Ptáčkovi, Ph.D. za tvorbu programu PET_compare a fyzikální rady a MUDr. Evě Buriánkové za pomoc při sběru dat a psychickou podporu.

Tato práce by nemohla vzniknout bez přispění kolegů z Hemato-onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc, jmenovitě prof. MUDr. Tomáše Papajíka, Csc., doc. MUDr. Víta Procházky, Ph.D., MUDr. Aleše Obra a MUDr. Zuzany Kapitáňové. Spolupráce s nimi překračuje rámec běžného standardu, čehož si vážím.

Za pomoc se statistickou analýzou dat děkuji Mgr. Janě Zapletalové, Dr. z ústavu biofyziky LF UP.

OBSAH

1. ÚVOD	
1.1 Pozitronová emisní tomografie	7
1.1.1 Princip metody	7
1.1.2 Radiofarmaka	10
1.1.3 Hybridní zobrazování	12
1.1.4 Provedení vyšetření	14
1.1.5 Interpretace vyšetření	16
1.1.6 Semikvantitativní hodnocení	18
1.2 Lymfomy	19
1.2.1 Epidemiologie	19
1.2.2 Klasifikace	20
1.2.3 Klinický obraz	22
1.2.4 Diagnostika a stážování	22
1.2.5 Terapie	23
1.3 Úloha ^{18}F -FDG PET/CT u lymfomů	24
1.3.1 Stážování	24
1.3.2 Hodnocení časné odpovědi na léčbu	25
1.3.3 Hodnocení odpovědi po ukončení léčby	28
1.3.4 Dlouhodobé sledování po terapii	32
2. CÍLE PRÁCE	34
3. STUDIE ŘEŠÍCÍ STANOVENÉ CÍLE	35
3.1 Soubor pacientů	35
3.2 Metodika	37
3.2.1 Akvizice ^{18}F -FDG PET/CT	37
3.2.2 Interpretace ^{18}F -FDG PET/CT a měření hodnocených parametrů	38
3.2.3 Statistické zpracování	40
3.3 Výsledky	42
3.3.1 Ověření prognostického významu $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s DLBCL, MCL a PMBCL a stanovení optimální cut-off hodnoty	42

3.3.2	Ověření prognostického významu hodnocení interim ^{18}F -FDG PET/CT podle Deauvilleské škály u pacientů s DLBCL, MCL a PMBCL	47
3.3.3	Posouzení prognostického významu MTV před léčbou a ΔMTV při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s MCL a PMBCL	50
3.3.4	Posouzení prognostického významu TLG před léčbou a ΔTLG při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s PMBCL a stanovení optimální cut-off hodnoty	51
3.3.5	Využití znalosti RC křivky zobrazovacího systému k hodnocení SUV na PET/CT po obměně přístroje	53
4.	DISKUZE	55
4.1	Úloha SUV při hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření	56
4.2	Úloha Deauvilleské škály při hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT	60
4.3	Úloha volumetrických parametrů při hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT	64
4.4	Význam standardizace odečtů SUV	65
5.	ZÁVĚR	69
6.	LITERATURA	71
7.	SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY	79

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ABVD	doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ASCT	autologní transplantace kmenových buněk
AUC	area under curve
BEACOPP	bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosamid, oncovin, procarbazin, prednisolon
BGO	oxid bismut-germinátu
CMR	kompletní metabolická odpověď
CNS	centrální nervová soustava
CRu	nepotvrzená kompletní odpověď
CT	výpočetní tomografie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DLBCL	difuzní velkobuněčný B-lymfom
DOPA	dihydroxyfenylalanin
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EARL	EANM Research LTD
EBV	virus Epstein-Barrové
FBP	filtrovaná zpětná projekce
¹⁸ F-FDG	2-(¹⁸ F)-fluoro-2-deoxy-D-glukóza
¹⁸ F-DOPA	L-3,4-dihydroxy-6-(¹⁸ F)-fluorofenylalanin
FISH	fluorescent in situ hybridization
¹⁸ F-FLT	3'-deoxy-3'-(¹⁸ F)-fluorothymidin
FNOL	Fakultní nemocnice Olomouc
FWHM	full width at half maximum
GSO	gadolinium oxyortosilikát
HHV-6	lidský herpesvirus-6
HIV	virus lidské imunodeficiency
HL	Hodgkinův lymfom
HTLV-1	human T-cell lymphotropic virus
CHOP	cyklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednison
ICML	International Conference on Malignant Lymphoma
IEC	International Electrotechnical Commission
IHP	international harmonization project
keV	kiloelektronvolt
KL	kontrastní látka
LF UP	Lékařská fakulta Univerzity Palackého
LSO	lutecium oxyortosilikát
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MBq	megabecquerel

MCL	lymfom z plášťových buněk
MIP	maximum intensity projection
MR	magnetická rezonance
MTV	metabolic tumor volume
NEMA	National Electrical Manufacturers Association
NET	neuroendokrinní tumor
NHL	nehodgkinský lymfom
NPV	negativní prediktivní hodnota
OS	overall survival
OSEM	ordered subset expectation maximization
PCR	polymerase chain reaction
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií
PFS	progression free survival
PMBCL	primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom
PPV	pozitivní prediktivní hodnota
PSF	point-spread-function
PVE	partial volume effect
RATHL	Response Adapted Treatment in Hodgkin Lymphoma
RC	recovery curve
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
SNR	poměr signálu vůči šumu
SPECT	jednofotonová emisní tomografie
SUV	standardized uptake value
TLG	total lesion glycolysis
TOF	time-of-flight
UZ	ultrazvuk
VOI	volume of interest
WHO	world health organization

1. ÚVOD

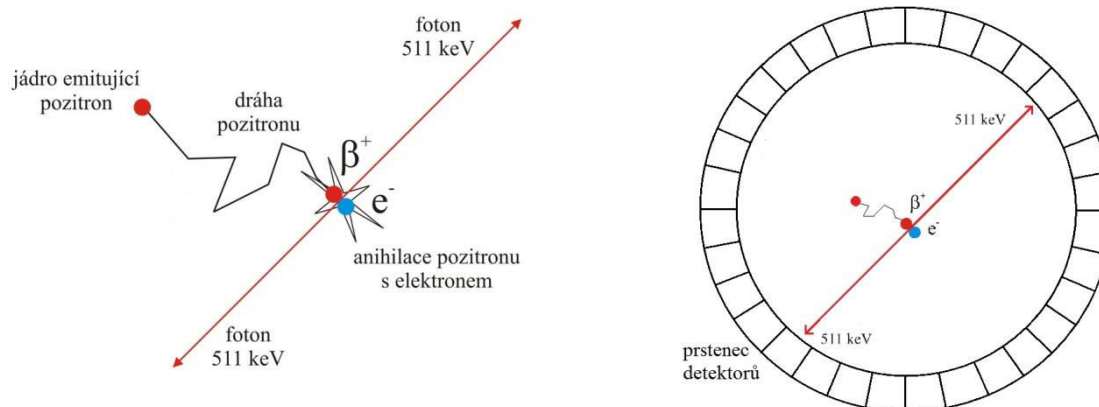
1.1 Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie (PET) je funkční zobrazovací metoda, jejíž pomocí lze in vivo zobrazit mnoho biologických procesů. Ve svém počátku byla především výzkumným nástrojem užívaným k zobrazení metabolismu a funkce mozku a myokardu. Technický rozvoj však vedl k širokému klinickému využití této metody, a to hlavně v onkologii (1). V současnosti je většina vyšetření, prováděných celosvětově ve standardních PET centrech, z onkologické indikace. V menší míře dochází také k uplatnění PET v kardiologii a neurologii. Příčinou takového rozvoje PET v onkologii je možnost velmi rychle a v prakticky celotělovém rozsahu stážovat a restážovat maligní onemocnění (2). Funkční povaha vyšetření poskytuje informace navíc oproti konvenčním radiologickým metodám (jako např. UZ, CT, MR). Tyto informace mohou být klíčové pro stanovení léčebného postupu u pacienta (3). Vysoká senzitivita (84 – 87 %), specificita (88 – 93 %) a diagnostická přesnost (87 – 90 %) PET v onkologických indikacích, zjištěná analýzou velkého množství (419) publikovaných článků a abstrakt (4) tak dělá z PET ideální klinický nástroj.

1.1.1 Princip metody

Při β^+ rozpadu jsou z jádra emitovány pozitron a neutrino. Pozitron ztrácí svou kinetickou energii v okolní tkáni ionizací a excitací a nakonec dochází k jeho anihilaci s elektronem. Při anihilaci vznikají dva gama fotony, každý o energii 511 keV letící opačnými směry. Tyto fotony jsou detekovány dvěma protilehlými detektory (Obr. 1). Jsou registrovány jen takové události, jež vedou k současnému dopadu elektronů na detektor (koincidence), resp. ve velmi krátkém časovém intervalu v řádu nanosekund (koincidenční interval). Vzhledem k tomu, že anihilační fotony letí od místa anihilace v přesně opačných směrech, a místo anihilace je určeno linií mezi danými detektory (koincidenční linie), není třeba užití olověných kolimátorů jako u jednofotonové emisní tomografie (SPECT). Zpracováním všech koincidenčních linií v rozsahu 360° je možné matematicky zrekonstruovat obraz zdroje záření. Novější přístroje disponující technologií time-of-flight (TOF) navíc dokáží změřit velmi malý časový rozdíl mezi dopadem anihilačních elektronů na detektory a tím lépe lokalizovat polohu zdroje záření

na koincidenční linii a tak dále zvýšit kvalitu obrazu (konkrétně poměr signálu vůči šumu – SNR) a těžší z ní především obézní pacienti (5, 6).



Obr. 1: β^+ rozpad a schéma jeho detekce.

Podobně jako u klasických metod nukleární medicíny i u PET je gama foton při detekci zachycen scintilačním krystalem (event. polovodičem v novějších přístrojích, které jsou součástí hybridního systému PET/MR). Vzniklý záblesk viditelného světla je pomocí fotonásobičů převeden na elektrický signál a zpracován výpočetním systémem. Na rozdíl od scintigrafie však mají gama fotony vzniklé anihilací pozitronu vysokou energii záření (511 keV) a nelze proto použít krystaly jodidu sodného aktivované thaliem ((Tl)NaI). K jejich účinnému zachycení je potřeba krystal z materiálu s vysokou densitou a atomovým číslem. V praxi byly široce užívány krystaly oxidu bismut-germinátu (BGO), jejichž nevýhodou je relativně delší doba scintilačního dosvitu. Nověji jsou zaváděny detektory s krystaly lutecium oxyortosilikátu (LSO) a gadolinium oxyortosilikátu (GSO) (7), které se vyznačují vysokou detekční senzitivitou, energetickým rozlišením a krátkou dobou scintilačního dosvitu.

Detektorové bloky v PET kameře jsou uspořádány v několika prstencích. Starší způsob detekce, tzv. 2D detekce, umožňovala registraci koincidenčních fotonů pouze v rámci jednoho takového prstence a jednotlivé prstence byly navzájem odstíněny vrstvou olova nebo wolframu. Ke zvýšení senzitivity vyšetření a množství zachycených fotonů byla zavedena tzv. 3D detekce, při níž je povolena detekce i mezi jednotlivými prstenci detektorů (8). Tento způsob detekce vyžaduje jiný rekonstrukční algoritmus a je více zatížen artefakty z detekce náhodných či rozptýlených fotonů. Lepší detekční

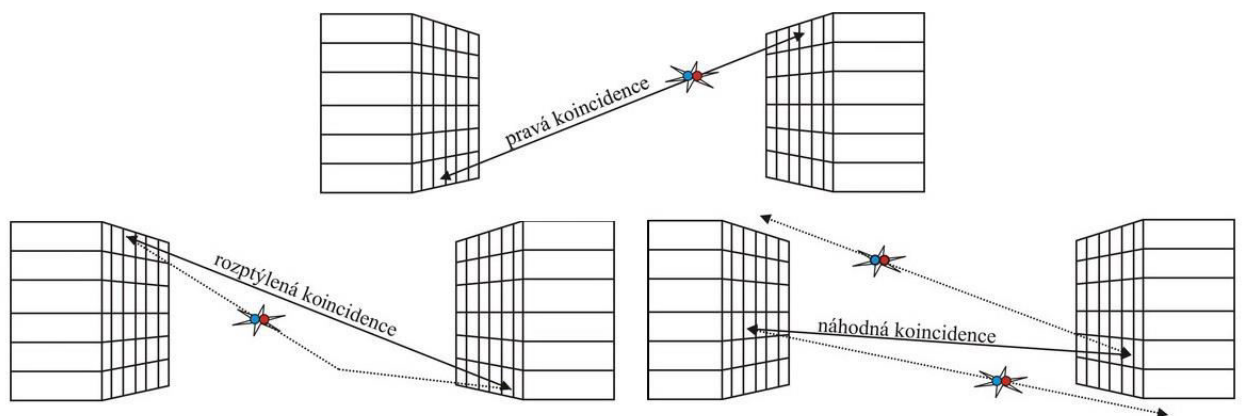
vlastnosti LSO a GSO krystalů (vyšší energetické rozlišení a kratší mrtvá doba) však tuto nevýhodu částečně eliminují.

Nepříznivé vlivy interakce záření s hmotou a jejich korekce

Akvizice dat při PET není dokonalá. V těle pacienta dochází k interakcím vzniklých fotonů gama s tkáněmi, k jejich rozptylu a absorpci.

Při rozptylu je jeden nebo oba fotony interakcí s hmotou odchýlen od původního směru a zároveň ztrácí část své energie. Následkem je tzv. rozptýlená koincidence a chybné určení místa anihilace (obr. 2). Tomuto jevu lze částečně předejít nastavením energetického okna tak, aby fotony se sníženou energií nebyly zaznamenávány.

Při absorpci záření jsou jeden nebo oba fotony v hmotě pohlceny úplně. Negativní vliv tohoto jevu je u PET výraznější než u SPECT, neboť pro detekci události je třeba dopad obou fotonů na detektory.



Obr. 2: Druhy koincidence

Vlivem rozptylu a absorpce může dojít také ke vzniku tzv. náhodných koincidence. Výsledkem těchto nepříznivých vlivů je vznik šumu v obrazu a atenuace záření. Ta je závislá exponenciálně na hloubce zobrazované struktury v těle a na densitě tkání, kterými záření prochází.

Aby byly získané obrazy klinicky využitelné, je nutné použít korekci minimalizující popsané nepříznivé vlivy. Nejdůležitější z nich je korekce atenuace záření. U samostatných PET skenerů bylo toto prováděno vytvořením transmisního

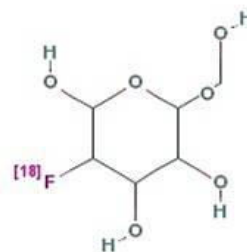
skenu pomocí externího zdroje záření. U hybridních PET/CT skenerů jsou korekční mapy vytvořeny z CT obrazu (9). Tento způsob sice není ideální, rentgenové záření CT skenerů má nižší energii než fotony vzniklé anihilací (jeho energie nepřesahuje 140 keV) a tudíž je podstatně více pohlcováno. Další chyba může vzniknout použitím intravenózní či perorální kontrastní látky (a její odlišnou distribucí v průběhu nahrávání CT obrazů a PET obrazů) (10). Artefakty vzniklé korekcí jsou však většinou využitím fúze s CT obrazem snadno identifikovatelné. Zároveň lze k popisu nálezu vždy využít i nekorigované obrazy, nutné je jejich použití zejména u plicních ložisek (viz níže).

Rekonstrukce obrazů

Po akvizici dat a korekci atenuace záření následuje rekonstrukce obrazů. Je to komplexní matematický proces, jehož cílem je z jednotlivých detekovaných koincidenčních linií vytvořit transaxiální řezy. Z těch lze dále vytvořit řezy v jakýchkoliv jiných rovinách. Zavedeným způsobem rekonstrukce byla filtrovaná zpětná projekce (FBP), která je rychlá, jednoduchá na výpočetní výkon. V případě velkých rozdílů v koncentraci radiofarmaka v jednotlivých tkáních však vede ke vzniku hvězdicového artefaktu a také je významně zatížena šumem. Proto se nejrozšířenějším postupem stala iterativní rekonstrukce dat, nejčastěji přístupem zvaným OSEM (ordered subsets expectation maximization). Ta je sice náročnější na výpočetní výkon, tento faktor však s vývojem výpočetní techniky ztratil význam (11).

1.1.2 Radiofarmaka

2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxy-D-glukóza (**¹⁸F-FDG**) (obr. 3) je bezpochyby nejpoužívanějším radiofarmakem pro PET a své využití nachází v různých oblastech medicíny, především v onkologii, kardiologii a neurovědách. Poprvé byla syntetizována v roce 1976 ve spolupráci vědců z National Institutes of Health, the University of Pennsylvania a Brookhaven National Laboratory (12). Z našeho pohledu může být potěšující fakt, že vycházeli ze zkušeností prof. Pacáka a jeho týmu, kteří



Obr. 3: 18F-fluorodeoxyglukóza

v roce 1968 v Praze syntetizovali molekulu fluorodeoxyglukózy značenou stabilním ^{19}F (13).

Farmakokinetika ^{18}F -FDG je stejná jako farmakokinetika glukózy. Do buněk se ^{18}F -FDG dostává pomocí transportních proteinů. Skupina transportérů označovaná GLUT zajišťuje dopravu glukózy podél koncentračního gradientu. Různé typy GLUT transportérů vykazují rozdílnou afinitu ke glukóze a jsou rozdílně vyjádřeny na různých typech buněk. SGLT transportéry jsou závislé na iontech sodíku a mají schopnost transportovat glukózu proti koncentračnímu gradientu. V cytosolu je glukóza fosforylována pomocí enzymu hexokinázy na glukóza-6-fosfát. Aktivita hexokinázy není závislá na přítomnosti hydroxylové skupiny na uhlíku v pozici 2, proto stejnou konverzí prochází i ^{18}F -FDG a je fosforylována na 2-FDG-6-fosfát. Ten nepodléhá další metabolické přeměně a hromadí se v buňce. Pouze v malé míře dochází k jeho rozkladu pomocí enzymu glukóza-6-fosfatázy (14).

Nádorové buňky mívají zvýšenou úroveň glukózového metabolismu. Přestože nádory indukují angiogenezi, aby zajistily přísun krve a oxygenaci nově tvořených buněk, nestačí rychlost angiogeneze potřebám růstu. To vede k hypoxii v rostoucím nádoru. Aby buňky nádoru přežily a byly schopné dále se dělit v těchto podmínkách, exprimují zvýšeně glukóзовые transportéry. Mívají také zvýšenou aktivitu hexokinázy a sníženou aktivitu glukóza-6-fosfatázy. Výsledkem těchto skutečností je zvýšená utilizace ^{18}F -FDG v nádorových buňkách.

^{18}F -FDG není jediným radiofarmakem užívaným v klinické praxi ani v ČR. Jako marker proliferace tkání se používá **3'-deoxy-3'-(^{18}F)-fluorothymidin (^{18}F -FLT)**. Ten je metabolizován analogicky jako thymidin, který je intracelulárně pomocí thymidinkinázy fosforylován na thymidinofosfát a následně je inkorporován do nově vznikající DNA. Stejným způsobem je ^{18}F -FLT-5'-fosfát zachycen v buňkách v množství závislejícím na aktivitě thymidinkinázy. Thymidinkináza se intracelulárně nachází ve zvýšené koncentraci v S-fázi buněčného cyklu, přičemž rychle proliferující tumory mají větší podíl buněk v S-fázi cyklu ve srovnání s normálními tkáněmi. FLT se na rozdíl od ^{18}F -FDG neakumuluje ve zdravé mozkové tkáni, proto je výhodný i pro zobrazení mozkových nádorů (15).

Dalším charakteristickým jevem při karcinogenezi je zvýšená tvorba buněčných membrán. V této souvislosti byla v nádorových buňkách pozorována zvýšená aktivita

cholinkinázy, která katalyzuje přeměnu cholinu na fosforylcholin. Ten je ukládán intracelulárně a slouží jako substrát pro syntézu fosfatidylcholinu, hlavní složky buněčných membrán. Cholin je možné označit ^{11}C , pro delší metabolický poločas v krvi i delší fyzikální poločas použitého radioizotopu je však častěji používán jeho derivát fluorocholin značený ^{18}F . Obecně není **^{18}F -fluorocholin** pro onkologickou diagnostiku výhodnější než ^{18}F -FDG, existují však typy tumorů, které vykazují velmi variabilní vychytávání ^{18}F -FDG a pro které je zobrazení pomocí ^{18}F -fluorocholinu výhodnější. Jde například o karcinom prostaty nebo hepatocelulární karcinom.

L-3,4-dihydroxy-6-(^{18}F)-fluorofenylalanin známý jako **^{18}F -DOPA** je analogem dihydroxyfenylalaninu (DOPA), substrátu pro syntézu dopaminu v mozkové tkáni. Byl vyvinut jako radiofarmakum pro zobrazování transportu prekurzorů dopaminu z plasmy a jeho syntézy především v bazálních gangliích. Mimo využití v diagnostice neurodegenerativních onemocnění typu Parkinsonovy nemoci se v poslední době prosazuje také k zobrazení neuroendokrinních tumorů (NET). Dokáže totiž zobrazit typy NET s nízkou či chybějící expresí somatostatinových receptorů. Využit jej lze také k zobrazení mozkových tumorů, a to jak high-grade, tak low-grade, kde vykazuje vyšší senzitivitu i specificitu ve srovnání s ^{18}F -FDG (16).

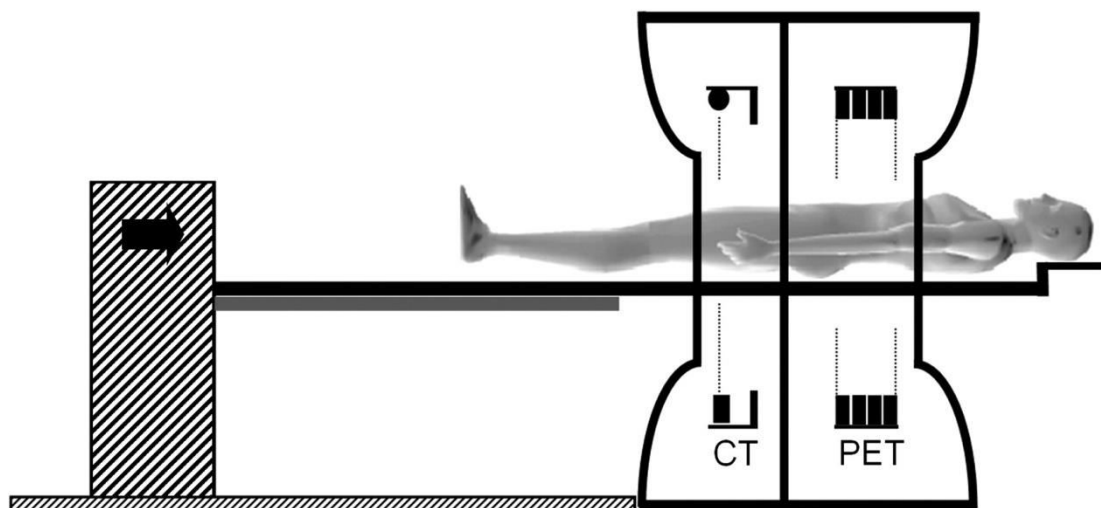
1.1.3 Hybridní zobrazování

PET obrazy (stejně jako obrazy jiných funkčních vyšetření v nukleární medicíně) jsou chudé na anatomický detail. Přesná lokalizace patologických lézí může být obtížná a přitom zásadní pro volbu správného postupu pro konkrétního pacienta a pro jeho prognózu. Fúze PET obrazů s anatomickým zobrazením je tedy velice žádoucí, PET však zpravidla není nástrojem primární diagnostiky, ale spíše stážování a monitorování terapie, a pacienti proto před PET vyšetřením mívají již provedené anatomické zobrazení pomocí CT či MR. Existují softwarové nástroje k fúzi obrazů získaných na různých skenerech (17). Softwarová fúze však vždy bude mít své limity a to především v nedokonalé registraci obrazů. Nejenže pacient nezaujme vždy zcela stejnou polohu na přístroji, CT je také nahráváno v inspiriu, což u PET vzhledem k době akvizice není možné.

První komerční hybridní PET/CT přístroj byl uveden na trh v roce 2001 a od té doby PET/CT kamery postupně prakticky nahradily samostatné PET přístroje. Zároveň

docházelo i k rychlému vývoji obou komponent. Technologie spirálního CT se posunula od nahrávání jedné datové stopy k simultánnímu nahrávání až 128 datových stop (slices). U PET byly zavedeny rychlejší scintilační krystaly (LSO a GSO), detektory s vyšším rozlišením, rychlejší elektronika a technologie TOF.

Hybridní PET/CT přístroje se skládají ze samostatného CT a PET uspořádaných v rámci jednoho gantry s jedním lůžkem pro pacienta (obr. 4). Při akvizici vyšetření je jako první obvykle proveden topogram k vyznačení oblasti zájmu, poté je nahráno spirální CT a nakonec PET. Akvizice PET dat neprobíhá kontinuálně, ale po určitých úsecích, daných zorným polem přístroje, zvaných postele (beds). Ty se musejí vzhledem k horší kvalitě obrazů při okrajích zorného pole částečně překrývat. Nejnovější přístroje nabízejí také možnost kontinuálního nahrávání, tzv. flow motion, které by mělo zvýšit komfort pacienta a snížit počet pohybových artefaktů způsobených úzkostí pacienta při náhlém pohybu lůžka. Získaná CT a PET data zůstávají uložena samostatně a samostatně je lze i prohlížet. Lze je také zobrazit překrytá přes sebe s nastavením různé úrovně průhlednosti a tím vznikají fúzované obrazy.



Obr. 4: Schéma PET/CT přístroje

Důležitou předností hybridních PET/CT přístrojů je využití nasnímaných CT dat ke korekci atenuace záření. To vede ke zrychlení akvizice dat (při srovnání s tvorbou korekčních map pomocí externího zdroje), zároveň však tento způsob korekce může být zdrojem artefaktů. K vytvoření korekční mapy jsou CT data transformována na

korekční koeficienty pro záření o energii 511 keV (energetické spektrum produkované rentgenkou je spojitě s maximem 140 keV a střední energií přibližně 70 keV). Tato transformace zůstává do jisté míry vždy pouze odhadem, neboť materiály s podobným atomovým číslem mohou mít stejné denzity na CT a jiné atenuační koeficienty při 511 keV a naopak. Zdrojem artefaktů se pak stává především přítomnost kovových materiálů (zubní výplně, kardiostimulátor, endoprotézy) (18), použití jodové kontrastní látky, rozdíl ve velikosti zorného pole CT a PET („truncation artefact“) či respirace pacienta (19).

1.1.4 Provedení vyšetření

Příprava pacienta

Příprava pacienta i způsob provedení vyšetření se poněkud odlišuje v rozdílných indikacích (onkologie, neurovědy, kardiologie). Zde se budu zabývat pouze vyšetřením s ^{18}F -FDG v onkologické indikaci.

Pacienti, kteří nemají diabetes, před vyšetřením 6 hod lační. Totéž platí pro diabetiky léčené pouze dietou. Diabetici na inzulinoterapii a diabetici užívající perorální antidiabetika (PAD) jsou k vyšetření objednávaní na první ranní termíny. Dodrží 6hodinové lačnění a neužijí ranní dávku PAD či inzulinu, spolu se snídaní je užijí až po vyšetření (20). V případě, že je plánováno podání intravenózní jodové kontrastní látky (KL) a pacient užívá perorální antidiabetika – biguanidy (základní složka metformin) či kombinované preparáty obsahující metformin, je nutné vysadit tyto preparáty 48 hod před a po vyšetření, neboť hrozí vznik laktátové acidózy při zhoršení ledvinných funkcí (21).

Všichni pacienti by měli pít dostatečné množství neslazených tekutin, nejlépe čisté vody. Před aplikací radiofarmaka je pacientovi změřena glykemie, hranice, kterou by neměla překročit, je arbitrárně stanovena na 11 mmol/l (20). Je však známo, že spíše než samotná hyperglykemie ovlivňuje kvalitu zobrazení hyperinzulinemie, je tedy možné vyšetření provést i při vyšších hodnotách glykemie za předpokladu, že bylo skutečně dodrženo lačnění (22). Pacient je podrobně poučen o průběhu vyšetření, má možnost klást dotazy a podepisuje informovaný souhlas. Je zavedena intravenózní kanyla. Strana, do které je kanyla zavedena, je důležitá u pacientů s historií postižení axilárních lymfatických uzlin či pacientek s prsním karcinomem. Paravazace

radiofarmaka vede k jeho transportu lymfatickým systémem do lymfatických uzlin, kanyla se proto zavádí na protilehlou stranu k postižené.

Aplikace radiofarmaka a kontrastní látky

Aktivita radiofarmaka se vypočte na hmotnost pacienta dle vzorce:

$$A = \frac{1}{t} \left(\frac{\text{SNR}_{\text{acc}}}{a} \right)^2 m^{2d},$$

kde t = čas na jednu postel, SNR_{acc} = přijatelná hladina SNR, $a = 31,43$, m = hmotnost pacienta, $d = 1,0235$ (23). Podává se do zavedené intravenózní kanyly 60 min před vyšetřením. Dobu mezi aplikací radiofarmaka a akvizicí dat by měl pacient trávit relaxován, v klidné místnosti (k omezení vychytávání ^{18}F -FDG v příčně pruhovaných svalech), v tepelném komfortu (aby se pokud možno předešlo vychytávání ^{18}F -FDG v hnědém tuku) a u vyšetření v ORL oblasti omezit zapojení žvýkacích svalů a hlasivek (k omezení jejich vychytávání ^{18}F -FDG).

Pacientovi je podávána perorální KL, dle indikace může být negativní nebo pozitivní. Negativní KL jsou používány pro lepší zobrazení reliéfu střevních kliček a nejčastěji jde o 2-2,5% roztok manitolu. V tomto případě je výhodné rovněž podání myorelaxancia. Jako pozitivní KL se používá jodový roztok, nejčastěji v množství 1 l. K lepšímu zobrazení orálních úseků trávicí trubice (jícen, žaludek, duodenum) pacient pije těsně před vyšetřením cca 0,5 l čisté vody.

Intravenózní jodová KL napomáhá zviditelnění cévních struktur, zobrazení parenchymových orgánů, prokrvení fyziologických i patologických lézí. Podává se bezprostředně před CT vyšetřením přetlakovým injektorem do intravenózní kanyly. Kontraindikací k jejímu podání je alergická reakce po předchozím podání KL, renální insuficience, tyreotoxikóza a terapie radiojodem naplánovaná v časovém období 2-3 měsíce po vyšetření. U pacientů s alergií na jod v jiné formě či polyvalentních alergiků je v případě potřeby možné podání intravenózní KL za zvýšené opatrnosti a po předchozí přípravě kortikoidy dle protokolu pracoviště. Podání KL lze vynechat také u opakovaných vyšetření prováděných ke kontrole účinnosti léčby (např. interim PET u lymfomů) (24).

Průběh vyšetření

Při vyšetření leží pacient bez pohybu na lůžku. Po nasnímání topogramu a určení rozsahu vyšetření je provedeno CT vyšetření. Lze provést v různé kvalitě, od low-dose po plnohodnotné CT s podáním i.v. jodové KL. Rozsah je nejčastěji od baze lební do poloviny stehen, dle indikace jej lze upravit. Následuje akvizice PET v jednotlivých krocích, tzv. postelích (viz výše). Doba snímání jedné postele závisí na tělesné konstituci pacienta, pohybuje se od 3 min u štíhlých jedinců po 5 min u silnějších jedinců. Směr nahrávání lze zvolit kраниokaudální či kaudokraniální. U vyšetření zaměřených na oblast hlavy a krku se můžeme dřívějším snímáním této oblasti vyhnout pohybovým artefaktům, způsobeným i minimálním pohybem hlavy. Časnější snímání oblasti pánve a břicha má zase výhodu v menší náplni močového měchýře a posunu obsahu břišní dutiny vlivem jeho distenze ve srovnání s CT vyšetřením, které může nastat v pozdějších fázích vyšetření.

1.1.5 Interpretace vyšetření

Obecně lze říci, že ^{18}F -FDG PET je metoda vysoce senzitivní, ale méně specifická. Proto je snaha co nejlepší interpretací obrazů její specificitu pokud možno zvýšit. Toho lze dosáhnout korelací s klinickými daty pacienta, využitím všech dostupných typů PET obrazů (viz níže) a korelací s anatomickým zobrazením (CT, MR). Podrobná znalost historie pacienta při interpretaci pomůže odlišit různé druhy fyziologických variant nálezu a benigní nálezy (25). Důležitá je také předtestová pravděpodobnost přítomnosti zkoumaného onemocnění – pokud je nízká, pak má negativní PET nález vysokou negativní prediktivní hodnotu a pozitivní nález může být častěji falešně pozitivním. Naopak, pokud je předtestová pravděpodobnost vysoká má pozitivní výsledek vyšetření vysokou pozitivní prediktivní hodnotu a negativní nález může být falešně negativním.

Při hodnocení vyšetření jsou obvykle k dispozici rotující MIP obrazy (maximum intensity projection), obrazy nekorigované na atenuaci záření a obrazy korigované na atenuaci. Pro interpretaci jsou důležité všechny tyto skupiny. MIP obrazy dávají rychlý přehled o rozsahu postižení a vztahu patologických lézí navzájem a vůči orgánům. Nekorigované obrazy mají nižší úroveň šumu a dovolují odlišit artefakty vzniklé korekcí. Nejčastěji jsou užívány pro detekci plicních ložisek (19). Velká většina solidních plicních ložisek se totiž falešně zobrazuje na korigovaných obrazech, i když

nejsou metabolicky aktivní. Korigované obrazy jsou základem pro interpretaci vyšetření. Umožňují přesnou detekci i hlouběji v těle uložených patologických ložisek, určení jejich přesného tvaru a velikosti a měření standardized uptake value (SUV).

Korelace s anatomickým zobrazením má při snaze o vyšší specifitu PET velký význam. Umožňuje přesnou lokalizaci patologických lézí a odlišení fyziologických variant. Může pomoci při interpretaci nejasných nálezů a tím snižovat počet falešně pozitivních výsledků. Anatomické zobrazení také poskytne přesnou velikost posuzovaných lézí a umožní identifikovat takové, jejichž kontrast je ovlivněn efektem částečného objemu (partial volume effect – PVE). PVE je způsobený konečnou rozlišovací schopností přístroje a projeví se jako ztráta kontrastu ložisek, jejichž průměr je menší než 2 – 3 násobek prostorové rozlišovací schopnosti systému – FWHM (full width at half maximum) (26). Výsledná aktivita takových ložisek je potom podhodnocená a proto je u nich i mírně zvýšenou akumulaci radiofarmaka nutno považovat za patologickou. Pokles kontrastu obrazu v závislosti na velikosti zobrazovaného objektu je charakterizován RC křivkou (recovery curve).

Jak již bylo uvedeno, naší snahou při interpretaci nálezů je odlišit od patologických lézí lokality s fyziologicky vysokou utilizací ^{18}F -FDG (27). Tu pravidelně nacházíme v šedé kůře mozkové a ve vývodném systému ledvin a močovém měchýři. U části pacientů je rovněž vysoká akumulace ^{18}F -FDG v myokardu (záleží, zda je aktuálním energetickým substrátem glukóza či mastné kyseliny). Vyšší konzumpci glukózy vykazují pravidelně také slinné žlázy, tonsily a hlasivky. Vyšší aktivita ve střevech, obzvlášť pokud je difúzní, je také fyziologickou variantou. Obzvláště výrazná bývá u diabetiků léčených perorálními antidiabetiky. U žen ve fertlím věku můžeme pozorovat akumulaci ve folikulárních cystách v ovariích či v endometriu v průběhu menstruace. Akumulace v příčně pruhovaných svalech či jejich úponech bývá známkou zvýšené fyzické aktivity nebo jejich přetížení, u úzkostných pacientů bývá vlivem tenze zvýšená aktivita ve svalech krku. Interpretačně problematické může být akumulace ^{18}F -FDG v hnědém tuku (28). Ta se častěji objevuje u mladých jedinců a žen a bývá lokalizována v oblasti krku, supraklavikulárně a podél páteře. Částečně předejít se jí dá udržováním pacienta v klidu a v tepelném komfortu před vyšetřením, případně premedikací pacienta benzodiazepiny nebo betablokátory (29).

1.1.6 Semikvantitativní hodnocení

Při interpretaci PET obrazů nejsme odkázáni pouze na vizuální hodnocení, intenzitu metabolismu glukózy lze hodnotit semikvantitativně pomocí měření SUV (standardized uptake value). Je to bezrozměrná veličina definovaná jako objemová aktivita oblasti zájmu normalizovaná na celkovou aplikovanou aktivitu a hmotnost pacienta. Dá se poměrně jednoduše určit pro každý pixel v PET obraze, její měření je součástí vyhodnocovacího softwaru všech komerčně dodávaných PET/CT kamer.

Při jejím využívání je třeba mít na paměti, že přesná hodnota závisí na mnoha faktorech (30). Závislost na hmotnosti pacienta je dána tím, že akumulace ^{18}F -FDG v tukové tkáni je relativně nízká. Hodnoty SUV v normálních tkáních jsou proto u pacientů s vyšší hmotností nadhodnoceny. Způsobem, jak se tomu vyhnout, je vztažení objemové aktivity tkáně k tělesnému povrchu nebo podílu netukové tělesné hmoty (lean body mass) místo k hmotnosti. Tato hodnota je označována SUL. Další faktory ovlivňující hodnoty SUV jsou doba mezi aplikací radiofarmaka a vyšetřením a rekonstrukční parametry. Zvýšená hladina glukózy v krvi snižuje akumulaci ^{18}F -FDG v tkáních na základě kompetice, proto i hladina glykemie ovlivňuje naměřené hodnoty. U malých lézí (menších než dvojnásobek až trojnásobek FWHM) může být SUV podhodnoceno vlivem PVE.

Ve vymezené oblasti zájmu (region of interest, ROI) je nejčastěji měřena maximální hodnota SUV (SUV_{max}) nebo průměrná hodnota SUV (SUV_{mean}). Hodnota SUV_{max} je více ovlivněna šumem, naopak méně podléhá efektu částečného objemu (31). Je také výhodnější u lézí s výrazně nehomogenní akumulací ^{18}F -FDG, způsobenou např. nekrózou centra tumoru, která snižuje průměrnou hodnotu SUV. Hodnota SUV_{mean} závisí významně na způsobu vyznačení ROI.

V poslední době se rozvíjejí další metody semikvantitativního hodnocení PET, s cílem nehodnotit jen maximální či průměrnou metabolickou aktivitu nádoru, ale celkovou masu nádoru (tumor burden). K tomu slouží měření celkového metabolického objemu nádorové tkáně (metabolic tumor volume, MTV) a celkové úrovně glykolýzy v nádoru (total lesion glycolysis, TLG).

MTV je definován jako objem tkáně, která vykazuje akumulaci radiofarmaka vyšší než daný práh. Práh pro ohraničení měřeného objemu je v různých pracích definován různě, nejobvykleji jako 41 % SUV_{max} (20), další metody jsou založené na fixní

hodnotě SUVmax (32), kontrastu (33), gradientu (34) či jiných, složitějších způsobech delineaace.

TLG je násobkem MTV a středního SUV ve vymezeném objemu a vyjadřuje tak metabolickou aktivitu celého objemu tkáně. Všechny uvedené parametry lze použít nejen jako jednotlivé hodnoty u daných vyšetření, ale především k vyjádření léčebné odpovědi ve formě změny (Δ SUV, Δ MTV, Δ TLG) mezi vstupním vyšetřením a vyšetřením po léčbě. Publikované práce ukazují jejich prediktivní hodnotu u různých typů tumorů (35 - 38).

1.2 Lymfomy

Lymfomy jsou širokou skupinou hematologických neoplázií vycházejících primárně z lymfatické tkáně. Dělí se na dvě základní skupiny – Hodgkinův lymfom (HL), popsáný poprvé v roce 1832 Thomasem Hodgkinem, a mnohem různorodější skupinu nehodgkinských lymfomů (NHL). Díky pokrokům v terapii došlo k významnému zlepšení přežívání pacientů s lymfomem, některé typy lze vyléčit u většiny pacientů. Základem pro volbu individualizované terapie je správné určení rizikových faktorů a rozsahu onemocnění nejen na začátku, ale také v průběhu onemocnění. Moderní zobrazovací metody tak hrají důležitou roli v době diagnózy, při hodnocení léčebné odpovědi i v následném sledování pacienta.

1.2.1 Epidemiologie

Incidence lymfomů v České republice je kolem 15 nových případů na 100 000 obyvatel. Na Hodgkinův lymfom z toho připadají 3 noví pacienti na 100 000 obyvatel. Zbytek představují nehodgkinské lymfomy, jejichž incidence ročně stoupá o 3-4 % a to převážně ve starších věkových skupinách. Medián výskytu většiny typů lymfomů je mezi 55 – 65 lety, výjimkou je Hodgkinův lymfom, který dosahuje maxima mezi 20. – 40. rokem věku.

Etiologie lymfomů není zcela objasněna, jde o vícestupňový proces, ve kterém hrají roli genetické změny a působení onkogenních infekčních agens a chemických látek z prostředí. Existuje prokázaný vztah mezi HL a infekcí virem Epstein-Barrové (EBV). EBV je také přítomen prakticky ve 100 % případů endemického Burkittova lymfomu

v Africe. I další viry, jako např. lidský herpesvirus-6 (HHV-6) nebo virus lidské imunodeficiency (HIV), mohou mít svůj podíl při vývoji lymfomů. Infekce *Helicobacter pylori* je nezbytná pro rozvoj žaludečního lymfomu MALT typu (mucosa-associated lymphoid tissue), HTLV-1 virus (human T-cell lymphotropic virus) má zas příčinnou souvislost s leukemií/lymfomem z T buněk u dospělých v oblasti jižního Japonska a Karibiku. Svou roli hrají genetické faktory, část lymfomů může mít familiární výskyt. Zvýšený je výskyt lymfomů u imunokompromitovaných pacientů a to vlivem rozvinuté formy AIDS, dlouhodobé imunosupresivní léčby nebo vrozených syndromů imunodeficiency.

1.2.2 Klasifikace

Současná klasifikace vychází z posledního vydání WHO klasifikace hematologických malignit vydaných v roce 2008 (39). Ta zahrnuje velké množství jednotek a definuje je na základě morfologie, imunofenotypu, genetických a klinických znaků. Rozlišuje 3 základní skupiny – lymfomy z B-buněk, z T- a NK-buněk a Hodgkinův lymfom. Prekurzorové neoplázie představují časná stadia diferenciace buněk a zahrnují lymfoblastické leukemie a lymfomy, zatímco periferní neoplázie jsou tvořeny zralejšími stadii. Zjednodušená WHO klasifikace je uvedena v tabulce 1.

Z klinického pohledu je důležité rozdělení lymfomů na indolentní (typickým představitelem je např. folikulární lymfom) a agresivní (difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom (PMBCL)), neboť léčba těchto skupin se liší.

B-lymfoidní malignity	T a NK malignity
Prekurzorové	Prekurzorové
B-akutní lymfoblastová leukemie/lymfom	T-akutní lymfoblastová leukemie/lymfom
Periferní	Periferní
Chronická lymfocytová leukemie/lymfom z malých lymfocytů Splenický B-lymfom z marginálních buněk Vlasatobuněčná leukemie Lymfoplazmocytový lymfom Plazmocelulární myelom Extranodální lymfom z buněk marginální zóny typu MALT Nodální lymfom z buněk marginální zóny Folikulární lymfom Lymfom z buněk pláště Difuzní velkobuněčný B-lymfom Primární mediastinální velkobuněčný lymfom Intravaskulární velkobuněčný B-lymfom Burkittův lymfom Neklasifikovatelný B-lymfom, se znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem Neklasifikovatelný B-lymfom, se znaky mezi DLBCL a Hodgkinovým lymfomem	T-prolymfocytová leukemie T-leukemie z velkých granulovaných lymfocytů Agresivní leukemie z NK buněk T-buněčná leukemie dospělých Lymfom podobný hydroa vacciniiforme Extranodální T/NK lymfom, nosní typ T-lymfom sdružený s enteropatií Hepatosplenický T lymfom Podkožní T lymfom podobný panikulitidě Mycosis fungoides Sezaryho syndrom Primární kožní CD30 pozitivní T-lymfoproliferace Primární kožní gamma-delta T-lymfom Periferní T-lymfom, blíže nespecifikovaný Angioimunoblastový T-lymfom Anaplastický velkobuněčný T-lymfom, ALK pozitivní Anaplastický velkobuněčný T-lymfom, ALK negativní
Hodgkinův lymfom	
Nodulární lymfocytárně predominantní	
Klasický Hodgkinův lymfom	
Klasický Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza Klasický Hodgkinův lymfom bohatý na lymfocyty Klasický Hodgkinův lymfom, smíšená celularita Klasický Hodgkinův lymfom, lymfocytární deplece	

Tab. 1: Zjednodušená WHO klasifikace lymfoidních malignit

1.2.3 Klinický obraz

Klinické projevy lymfomů lze rozdělit na projevy lokální a celkové. Lokální projevy se odvíjejí od místa manifestace a rozsahu postižení. Jde o lokalizované, častěji však generalizované nebolestivé zvětšení uzlin - lymfadenomegalii. Jednotlivé uzliny mohou splývat v pakety až v tzv. uzlinovou masu se zavzetím velkých nervově cévních svazků. Nemocní s velkou masou nádoru mohou mít obtíže vyplývající z útlaku cév a dutých orgánů. Extranodální postižení je častější u NHL než u HL, nejčastěji je to hepato- a/nebo splenomegalie a infiltrace kostní dřeně s následnou cytopenií. Systémové příznaky lymfomů jsou nespecifické, tzv. B-symptomy (úbytek hmotnosti, noční pocení a horečky neinfekčního původu).

1.2.4 Diagnostika a stážování

Základem diagnostiky je pečlivé zařazení do WHO klasifikace a tedy kvalitní biopsie. Optimální je vyjmutí celé uzliny i s vazivovým pouzdrém, pokud je nutné provádět biopsii pod UZ či CT kontrolou je lepší odebrat více vzorků, pro případ, že některý z nich bude nedignostický nebo bude obsahovat jen zdravou tkáň. Následuje komplexní imunohistochemické vyšetření s použitím sady monoklonálních protilátek. Pokud ani potom není určena přesná diagnóza, může následovat vyšetření molekulárněgenetické (PCR) ke zjištění klonality a vyšetření cytogenetické (FISH) ke zjištění chromozomálních aberací.

Zjišťování rozsahu onemocnění (stážování, staging) je sadou vyšetření zahrnujících odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, odběr kostní dřeně a zobrazovací metody. Dle doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (40) je u ^{18}F -FDG avidních lymfomů obligatorní provedení stážovacího PET/CT, neboť je prokázáno, že přináší spolehlivější zhodnocení rozsahu vyšetření než samotné CT (41 - 43). Za ^{18}F -FDG avidní lymfomy jsou považovány všechny lymfomy, mimo lymfomu z buněk marginální zóny, lymfoplazmocytárního lymfomu/Waldenströmovy makroglobulinémie a lymfomu z malých lymfocytů typu CLL/SLL, pokud není podezření na transformaci (44). PET/CT není rovněž standardně prováděno u kožních lymfomů a lymfomů CNS. Další vyšetřovací metody zahrnují CT hrudníku, břicha, pánve, RTG hrudníku, případně další vyšetřovací metody jako MR, UZ, endoskopie trávicího traktu, vyšetření mozkomíšního moku apod.

Na základě vyšetřovacích metod je pacient zařazen do Ann-Arbor klasifikace (tab. 2) (45).

Stadium I	postižení 1 oblasti lymfatických uzlin nebo 1 extralymfatického orgánu (IE)
Stadium II	postižení 2 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice nebo stadium I a II s postižením sousedního extralymfatického orgánu (IIE) včetně postižení 1 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice
Stadium III	postižení lymfatických uzlin nebo orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno postižením sleziny (IIIS) nebo extranodálního orgánu (IIIE)
Stadium IV	přídavné postižení extralymfatické tkáně (postižení nesousedících extranodálních orgánů)
U všech stadií:	
„Bulky“ choroba	konglomerát uzlin o velikosti 5–10 cm dle typu lymfomu (FL \geq 5–7 cm, DLBCL \geq 5–10 cm, HL \geq 10 cm)
A	nepřítomnost systémových příznaků (horečka neinfekčního původu $>$ 38°C, intenzivní noční poty, váhový úbytek $>$ 10 % tělesné hmotnosti za posledních 6 měsíců)
B	přítomnost alespoň jednoho ze systémových příznaků
S	postižení sleziny
E	extralymfatické postižení (není vyžadováno u pokročilých stadií, i když je extralymfatické postižení přítomno)

Tab. 2: Ann-Arbor klasifikace

1.2.5 Terapie

Většina typů lymfomů patří mezi vysoce chemosenzitivní tumory a jejich léčba zaznamenala v posledních desetiletích značné pokroky. Jsou k dispozici různé režimy, indikované na základě typu lymfomu a prognostických faktorů. U Hodgkinova lymfomu patří k nejčastějším režimům ABVD a BEACOPP, u nehodgkinských lymfomů CHOP. Významné zlepšení v přežívání nemocných s expresí povrchového znaku CD20 znamenalo zavedení protilátky anti-CD20 rituximabu do léčby ve formě kombinace – imunochemoterapie. Radioterapie se zpravidla uplatňuje, pokud jsou po ukončení chemoterapie přítomna PET pozitivní rezidua, méně často jako léčba 1.linie.

Relapsy lymfomů mají špatnou prognózu, zvláště pokud jde o relapsy časně po ukončení primoléčby (46, 47). Následuje většinou vysokodávková záchranná chemoterapie následovaná autologní transplantací kmenových buněk (ASCT). Do léčby

jsou zaváděny nové léky, často na bázi protilátek proti různým CD znakům (brentuximab vedotin), někdy v kombinaci s nukleotidem emitujícím beta záření (ibritumomab diuxetan značený yttriem-90 – Zevalin), event. látky ovlivňující kontrolu imunitní odpovědi T-buněk (immune checkpoint inhibitory – nivolumab).

1.3 Úloha ^{18}F -FDG PET/CT u lymfomů

1.3.1 Stážování

Ve srovnání s CT odhalí PET/CT až o 30 % více lézí (48). Použijeme-li k ověření podstaty těchto nálezů dlouhodobé sledování pacientů, ukazují data, že PET/CT má ve srovnání s konvenčním stážováním o 10-15 % vyšší diagnostickou přesnost a PET/CT mění klinické stadium u 15-25 % pacientů (41, 49). Častěji jde o zvýšení klinického stadia než snížení. Více diagnostických informací přináší PET/CT ve srovnání s CT jak u nodálního, tak u extranodálního postižení (50).

Míra akumulace glukózy u jednotlivých typů lymfomů se liší. Např. u HL je relativně nejvyšší u smíšené buněčnosti, nižší u nodulární sklerózy a relativně nejnižší u lymfomu bohatého na lymfocyty. Nižší je utilizace glukózy v indolentních lymfomech ve srovnání s agresivními. Při transformaci indolentního lymfomu v agresivnější formu může PET odhalit lokalizaci, kde k této transformaci dochází, jako lokalizaci s vysokou akumulací ^{18}F -FDG a zacílit tak biopsii.

Vysokou senzitivitu má PET/CT u tří nejčastějších typů lymfomů – HL, DLBCL a FL. Rovněž u lymfomu z buněk pláště (MCL), který má klinické znaky agresivního lymfomu, ale molekulární znaky indolentního lymfomu, je senzitivita vysoká, i když akumulace glukózy je podobně jako u FL spíše nižší. U lymfomů z buněk marginální zóny má dobrou senzitivitu pro zjištění uzlinového postižení, ale horší pro postižení extranodální (51). Typicky nižší senzitivitu má PET také u lymfomu z malých lymfocytů a periferních T-lymfomů.

Poněkud kontroverzní je prozatím hodnocení infiltrace kostní dřeně pomocí PET/CT. Dřívější práce ukazovaly nízkou pozitivní prediktivní hodnotu PET/CT (66,6 %) a falešně negativní nálezy u pacientů s nižším stupněm infiltrace kostní dřeně (52). Jiné naopak prokazovaly, že u většiny pacientů je spolehlivě možné hodnotit postižení kostní dřeně pomocí ^{18}F -FDG PET/CT (53). Novější dánská studie prokazuje

na velkém souboru pacientů s HL, že by u žádného z nich nedošlo ke změně léčebného přístupu, pokud by byla kostní dřeň hodnocena pouze pomocí ^{18}F -FDG PET/CT a nebyla by provedena biopsie kostní dřeně (54). Tyto výsledky jsou reflektovány i v doporučeních Kooperativní lymfomové skupiny, která umožňují vynechat biopsii kostní dřeně u pacientů s HL, u nichž byl proveden vstupní PET/CT. U pacientů s NHL je zatím rutinní provedení biopsie kostní dřeně doporučeno, i když u DLBCL rovněž existují data prokazující, že u pacientů bez známek akumulace ^{18}F -FDG v kostní dřeni a pacientů s fokální akumulací ^{18}F -FDG v lokalitách vzdálených od lopaty kosti kyčelní je malá šance prokázat rutinní biopsií postižení kostní dřeně (55).

1.3.2 Hodnocení časně odpovědi na léčbu

Časný PET/CT nebo též interim PET/CT (prováděný po 2 až 4 cyklech chemoterapie (56)) byl v minulosti hojně prováděn v rámci kontrolovaných klinických hodnocení a nyní je již jeho použití doporučeno u všech ^{18}F -FDG avidních lymfomů (40). Cílem hodnocení časně léčebné odpovědi je především identifikovat pacienty nedostatečně citlivé na podávanou terapii a dle výsledku eventuálně časně eskalovat následnou terapii a zlepšit celkové přežití těchto nemocných (57). Druhým důvodem pak může být identifikace primárně prognosticky nepříznivých nemocných s generalizovanou chorobou, kteří však na podanou léčbu velmi dobře reagují a její další eskalace nebo plánovaná konsolidace vysoce dávkovanou terapií u nich nepřináší zlepšení léčebného výsledku, ale naopak může zvýšit riziko nežádoucích účinků pro nemocné.

Většina publikovaných dat uvádí dobrou prediktivní hodnotu časněho PET/CT ve srovnání s CT, neboť metabolická odpověď předchází anatomickou změnu (58 - 61). Jerusalem a kolektiv analýzou 7 studií spočítali sensitivitu interim PET 79 %, specificitu 92 %, pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) 90%, negativní prediktivní hodnotu (NPV) 81 % a diagnostickou přesnost 85 % (62). Práce Hutchingse a kol. navíc uvádí lepší prediktivní hodnotu interim PET pro přežívání bez progresu (Progression Free Survival, PFS) ve srovnání s klasickými rizikovými faktory u HL (63). Novější práce však připouštějí nižší prediktivní hodnotu časněho PET/CT při použití imunochemoterapie vlivem vyššího počtu falešně pozitivních výsledků (patrně vlivem

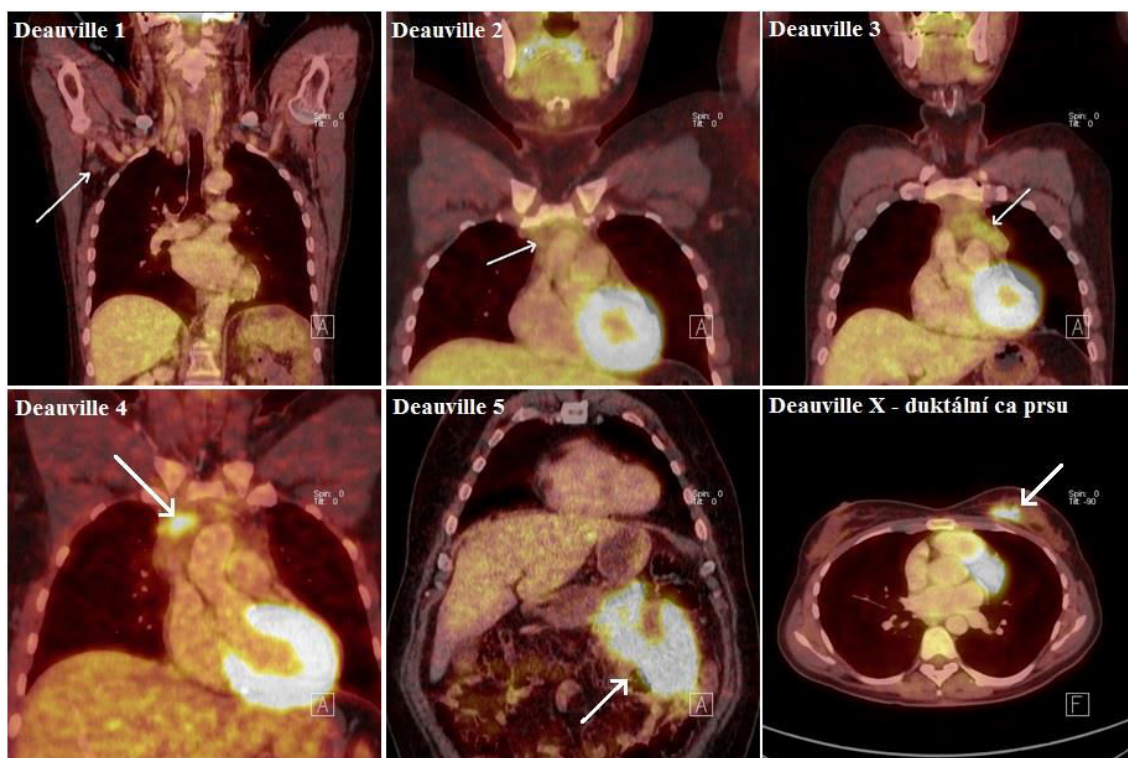
zánětlivých změn probíhajících v nádorových ložiscích po podání rituximabu) a uvádějí vyšetření na konci terapie jako lepší prediktor (64, 65).

Problémem časných prací, zkoumajících přínos interim PET, byla chybějící standardizace hodnotících kritérií. Dichotomické vizuální hodnocení (pozitivní/negativní nález) je závislé na zkušenosti hodnotitele a nedostatečné pro vyjádření spojitě škály intenzity akumulace ^{18}F -FDG. Ani IHP kritéria (International Harmonization Project) (66), navržená pro hodnocení PET po ukončení léčby se neukázala jako vhodná pro hodnocení interim PET (67). Hodnocení odpovědi na léčbu, jako víceméně kontinuálního procesu, v jejím průběhu vyžaduje jemnější než dichotomické rozdělení a proto byla navržena vizuální 5-bodová škála (5-PS). Ta srovnává akumulaci radiofarmaka v patologických lézích s mediastinálním krevním poolem a s akumulací radiofarmaka v játrech (68). Tato škála byla doporučena panelem expertů na 1. mezinárodním workshopu zabývajícím se PET u lymfomu, který se konal v Deauville ve Francii (69), a je proto nazývána Deauvilleskými kritérii. Její výhodnost byla později potvrzena několika mezinárodními studiemi jak pro použití u časného PET/CT, tak i PET/CT po ukončení chemoterapie (69, 70).

Deauvilleská kritéria hodnotí lokalitu s nejvyšší intenzitou akumulace ^{18}F -FDG následovně (Obr. 5):

1. žádná akumulace
2. akumulace \leq krevní pool mediastina
3. akumulace $>$ krevní pool mediastina, ale \leq v játrech
4. akumulace mírně vyšší ve srovnání s játry
5. akumulace výrazně vyšší ve srovnání s játry
- X. nové léze, které pravděpodobně nesouvisí s lymfomem

Výhodou Deauvilleské škály je flexibilita rozlišení mezi tzv. pozitivním a negativním výsledkem. Většinou je za negativní považováno skóre 1-3. Stupeň 3 lze však považovat za pozitivní výsledek ve vědeckých studiích zaměřených na eskalaci léčby, kde je třeba vysoká pozitivní prediktivní hodnota. Rozlišení stupně 4 a 5 je podle autorů navrženo tak, že skóre 5 reprezentuje léze s akumulací vyšší, než dvoj- až trojnásobek SUV_{max} velké oblasti zájmu vyznačené ve zdravém jaterním parenchymu (71).



Obr. 5: Deauvilleská škála (z archivu KNM FN Olomouc)

Kvantitativní hodnocení poklesu akumulace ^{18}F -FDG v nádorové tkáni pomocí procentuálního poklesu SUVmax (ΔSUVmax) vykazuje vysokou reprodukovatelnost mezi různými hodnotiteli a může snižovat podíl falešně pozitivních výsledků (72). Tento způsob hodnocení je použit např. ve velké studii PETAL (Positron Emission Tomography Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas) (73), jejíž výsledky již byly částečně publikovány v rámci 58th ASH Annual Meeting & Exhibition. Nevýhodou hodnocení pomocí ΔSUVmax je nutnost přesně dodržet standardní akviziční protokol u všech prováděných vyšetření a správná kalibrace přístroje. Navíc hodnoty cut-off ΔSUVmax rozlišující pacienty s příznivou a nepříznivou prognózou se logicky liší u různých histologických typů lymfomů, u vyšetření prováděných v různých fázích léčby i u jednotlivých terapeutických režimů (36). Dalšími navrženými kvantitativními parametry hodnocení jsou MTV a TLG. Předběžné výsledky hodnotící tato měření jsou rozporuplné (35, 74).

1.3.3 Hodnocení odpovědi po ukončení léčby

Přesné zhodnocení reziduální nemoci po ukončení léčby je klíčové pro určení dalšího postupu pro konkrétního pacienta. Často totiž je po vymizení klinických i laboratorních známek nemoci u pacientů přítomna reziduální masa. Morfologické zobrazovací metody (CT) nejsou zcela spolehlivě schopné rozlišit mezi reziduální masou, obsahující pouze fibrózu a nevyžadující další léčbu, a masou obsahující viabilní nádorovou tkáň. Proto se PET/CT po ukončení terapie stalo u ^{18}F -FDG avidních typů lymfomů standardem. Je prokázána jeho vysoká NPV (80-100 %), i když výsledky PPV jsou poněkud variabilnější (50-100 %) (75). Pokud je na finálním PET/CT přítomna metabolicky aktivní reziduální masa a zvažuje se podání záchranné („salvage“) terapie, je doporučeno bioptické ověření nálezu. Pokud je přítomnost reziduální viabilní nádorové tkáně málo klinicky pravděpodobná, je alternativou i sledování nemocného kontrolním PET vyšetřením za 2–3 měsíce k posouzení dynamiky. U pacientů s pokročilými stádii HL, u kterých je dosaženo PET-negativity, tedy i u pacientů s přítomností metabolicky neaktivní reziduální masy není potřebná radioterapie (76).

Pro hodnocení finálního PET/CT byla navržena již zmiňovaná IHP kritéria z roku 2007 (66), která doporučovala vizuální hodnocení a srovnání akumulace ^{18}F -FDG v patologické lézi s akumulací krevního poolu mediastina u lézí větších než 2 cm a s okolním pozadím u lézí menších než 2 cm. Ve stejném roce byl také PET poprvé zahrnut do kritérií hodnocení léčebné odpovědi (77). Nové poznatky a důkazy o úloze PET/CT v hodnocení léčebné odpovědi u lymfomů a optimalizace způsobu hodnocení vedla k nutnosti jejich aktualizace. Na základě workshopu v rámci 11th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) v Luganu v červnu 2011, jehož se účastnili přední hematologové, onkologové, radiační onkologové, patologové, radiologové a specialisté nukleární medicíny, a na základě dalších setkání v rámci Fourth International Workshop on PET in Lymphoma v Mentonu v roce 2012 a 12th ICML v Luganu 2013 byla vydána aktualizovaná doporučení ke stážování a hodnocení léčebné odpovědi pro HL a NHL, tzv. **Luganská klasifikace** (71, 78). Ta doporučují používat k hodnocení závěrečného PET/CT u ^{18}F -FDG avidních lymfomů Deauvilleskou škálu, kde skóre 4 a 5 značí selhání léčby. Pro hodnocení léčebné odpovědi u histologických typů s nízkou nebo variabilní ^{18}F -FDG aviditou je doporučeno CT (tabulka 3).

Revidovaná kritéria léčebné odpovědi		
Typ odpovědi a lokalizace	Odpověď podle PET/CT	Odpověď podle CT
Kompletní	Kompletní metabolická odpověď	Kompletní radiologická odpověď (musí splňovat všechna následující kritéria)
-lymfatické uzliny a mimouzlinové lokalizace	Skóre 1, 2 nebo 3 Deauvilleské škály s nebo bez reziduální masy Ve Waldeyerově okruhu nebo mimouzlinových lokalizacích s fyziologicky vyšší akumulací ¹⁸ F-FDG nebo v aktivované kostní dřeni (např. vlivem chemoterapie nebo podání faktorů stimulujících kolonie) může být akumulace ¹⁸ F-FDG vyšší než v normálním mediastinu a/nebo játrech. V těchto případech může být za kompletní metabolickou odpověď považována akumulace stejná nebo nižší než normální okolní tkáň.	Zmenšení původně zvětšených lymfatických uzlin/uzlinových mas pod 1,5 cm v největším rozměru. Nepřítomnost mimouzlinového postižení.
- neměřitelné léze	-	Nepřítomny.
- zvětšení orgánů	-	Regrese na normální velikost.
- nové léze	Nepřítomny.	Nepřítomny.
- kostní dřev	Bez průkazu glukózu-akumulujících lézí v kostní dřeví.	Morfologicky normální obraz. Pokud je nález nejasný, pak normální imunohistochemie.
Parciální	Parciální metabolická odpověď	Parciální remise (musí splňovat všechna následující kritéria)
-lymfatické uzliny a mimouzlinové lokalizace	Skóre 4 a 5 Deauvilleské škály se snížením akumulace glukózy ve srovnání se vstupním vyšetřením. Reziduální masy jakékoliv velikosti. Při interim vyšetření tento typ nálezu značí odpověď onemocnění na léčbu. Při vyšetření po ukončení léčby tento typ nálezu značí reziduální chorobu.	≥ 50% pokles SPD až 6 největších lymfatických uzlin, uzlinových mas nebo mimouzlinových ložisek. Pokud je léze příliš malá pro měření, počítá se s rozměrem 5x5 mm. Pokud není viditelná, pak 0x0 mm. U uzlin větších než 5x5 mm ale menších než normální velikost se počítá s jejich skutečnou velikostí.
- neměřitelné léze	-	Nepřítomny či zmenšeny. Bez známek nárůstu.

- zvětšení orgánů	-	Redukce splenomegalie o více než 50 %.
- nové léze	Nepřítomny.	Nepřítomny.
- kostní dřev	Reziduální akumulace vyšší než normální kostní dřev ale nižší ve srovnání s vstupním vyšetřením (může být difuzní akumulace způsobená reaktivními změnami po chemoterapii). Pokud přetrvávají fokální změny v kostní dřev i přes uzlinovou odpověď, mělo by být zvaženo došetření pomocí MR, biopsie nebo opakování vyšetření s časovým odstupem.	-
Bez odpovědi na léčbu/stabilní choroba	Bez metabolické odpovědi na léčbu	Stabilní choroba
-lymfatické uzliny a mimouzlinové lokalizace	Skóre 4 a 5 Deauvilleské škály bez průkazné změny v akumulaci ¹⁸ F-FDG při srovnání se vstupním vyšetřením.	< 50% pokles SPD až 6 dominantních měřitelných lymfatických uzlin nebo mimouzlinových lézí. Nejsou splněna kritéria pro progresi onemocnění.
- neměřitelné léze	-	Nejsou známky progresie.
- zvětšení orgánů	-	Nejsou známky progresie.
- nové léze	Nepřítomny.	Nepřítomny.
- kostní dřev	Beze změny při srovnání se vstupním vyšetřením.	-
Progrese onemocnění	Metabolická progrese onemocnění	Progrese onemocnění (musí splňovat alespoň 1 z následujících kritérií)
- lymfatické uzliny/uzlinové masy	Skóre 4 a 5 Deauvilleské škály s nárůstem akumulace ¹⁸ F-FDG při srovnání se vstupním vyšetřením.	Definice abnormální uzliny/léze: - největší rozměr > 1,5 cm - nárůst PPD od nadiru (nejmenší rozměr uzliny v jakékoliv fázi léčby) o ≥ 50 % - nárůst největšího rozměru či nejmenšího rozměru od nadiru o 0,5 cm pro léze ≤ 2 cm a o 1,0 cm pro léze > 2 cm. Nárůst splenomegalie o více než 50 %. Nárůst velikosti sleziny o nejméně 2 cm pokud
- mimouzlinové postižení	Nová ložiska akumulující ¹⁸ F-FDG způsobená lymfomem.	

- neměřitelné léze	Nepřítomny.	vstupně nebyla přítomna splenomegalie. Nově zjištěná splenomegalie nebo recidiva splenomegalie.
- nové léze	Nová glukózu-akumulující ložiska, která jsou způsobena spíše lymfomem než jinou etiologií (např. infekční, zánětlivou). Pokud je etiologie nových ložisek nejasná, měla by být zvážena biopsie nebo opakování vyšetření s časovým odstupem.	Opětovný nárůst regredovaných ložisek. Nové uzliny > 1,5 cm v jakémkoliv rozměru. Nová mimouzlinová léze > 1 cm v jakémkoliv rozměru; pokud je < 1 cm musí být jednoznačné, že jde o lymfomové ložisko. Postižení jakékoliv velikosti, pokud jej lze jednoznačně hodnotit a přičíst lymfomu.
- kostní dřeň	Nová ložiska akumulující ¹⁸ F-FDG nebo recidiva v minulosti přítomných ložisek.	Nové postižení nebo recidiva postižení přítomného v minulosti.

Použité zkratky: PET – pozitronová emisní tomografie, CT – výpočetní tomografie, MR – magnetická rezonance, ¹⁸F-FDG – ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza, SPD – součet součinů dvou největších rozměrů u 6 největších uzlin nebo uzlinových mas, PPD – součin nejdelšího rozměru a druhého rozměru na nejdelší rozměr kolmého

Vysvětlivky:

Měření lymfatických uzlin – až 6 nejvýraznějších lymfatických uzlin, uzlinových mas a nebo extranodálních lézí, které jsou jednoznačně měřitelné ve dvou rozměrech. Uzliny by měly být z odlišných regionů, a pokud je to možné, mělo by být zahrnuto mediastinum a retroperitoneum. Extranodální léze zahrnují léze v parenchymových orgánech (např. játra, slezina, ledviny, plíce), gastrointestinální trakt, kožní léze nebo léze zjištěné při palpaci.

Neměřitelné léze – jakékoliv onemocnění, které nesplňuje podmínky měřitelnosti a prokazatelně souvisí s lymfomem by mělo být považováno za neměřitelné léze, jde např. o

Tab. 3: Revidovaná Chesonova kritéria léčebné odpovědi (2014) – Luganská klasifikace

Jistá specifika má hodnocení léčebné odpovědi u pacientů léčených imunomodulačními léky (např. immune checkpoint inhibitory, lenalidomid, rituximab, ibrutinib, brentuximab vedotin). Ty mohou navodit tzv. tumor flare nebo pseudoprogresi na finálním PET/CT. Tumor flare představuje souhrn přechodných příznaků od bolestivého zvětšení LU se zvýšenou teplotou a lymfocytosou v krevním obraze až po zarudnutí a bolesti v kostech. Pro takto léčené pacienty byla vytvořena modifikace Lugano klasifikace – tzv. LyRIC klasifikace (The Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) (79), která zavádí pojem neurčitá odpověď (indeterminate response). Rozlišují se 3 typy neurčitých odpovědí:

- IR1 - zvětšení tumorózní masy ≥ 50 % ze 6 měřitelných ložisek v prvních 12 týdnech léčby bez zhoršení celkového klinického stavu
- IR2 - objevení se nových ložisek nebo zvětšení 1 nebo více ložisek tumoru ≥ 50 % kdykoliv v průběhu léčby v případě, že není přítomna celková progrese celé tumorózní masy měřitelné podle SPD (sum of the products of diameters = součet součinů dvou největších rozměrů u 6 největších uzlin nebo uzlinových mas) z 6 ložisek. Fenomén se objevuje časně nebo později v průběhu léčby
- IR3 - Zvýšení vychytávání ^{18}F -FDG v 1 nebo ve více ložiscích bez současného zvýšení velikosti nebo počtu ložisek.

Tento typ odpovědi umožňuje pokračování v léčbě výše uvedenými imunomodulačními látkami - z nich mají užitek pacienti až do doby, než se provede biopsie nebo následné zobrazovací vyšetření a potvrdí progresi nebo flare/pseudoprogresi.

1.3.4 Dlouhodobé sledování po terapii

Základem následné péče o pacienty po ukončení léčby je pečlivé fyzikální a laboratorní vyšetření, znalost pacientovy anamnézy a klinická zkušenost (různé typy lymfomů mají největší riziko relapsu v různém časovém odstupu po skončení léčby). Rutinní sledování pomocí PET/CT není u agresivních forem lymfomů doporučeno vzhledem k poměrně vysokému počtu falešně pozitivních výsledků (až 20 %), které vedou k dalšímu vyšetřování, radiační zátěži a psychické zátěži pacienta (80 - 82). Mělo by však být provedeno vždy při klinickém podezření na recidivu onemocnění a ke

zvážení je také u indolentních NHL, kde po terapii perzistuje ^{18}F -FDG neavidní masa (např. intraabdominálně).

2. CÍLE PRÁCE

Dizertační práce si vytyčila tyto cíle:

1. Ověření prognostického významu $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s DLBCL, MCL a PMBCL a stanovení optimální cut-off hodnoty
2. Ověření prognostického významu hodnocení interim ^{18}F -FDG PET/CT podle Deauvilleské škály u pacientů s DLBCL, MCL a PMBCL
3. Posouzení prognostického významu MTV před léčbou a ΔMTV při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s MCL a PMBCL
4. Posouzení prognostického významu TLG před léčbou a ΔTLG při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s PMBCL a stanovení optimální cut-off hodnoty
5. Využití znalosti RC křivky zobrazovacího systému k hodnocení SUV na ^{18}F -FDG PET/CT po obměně přístroje

3. STUDIE ŘEŠÍCÍ STANOVENÉ CÍLE

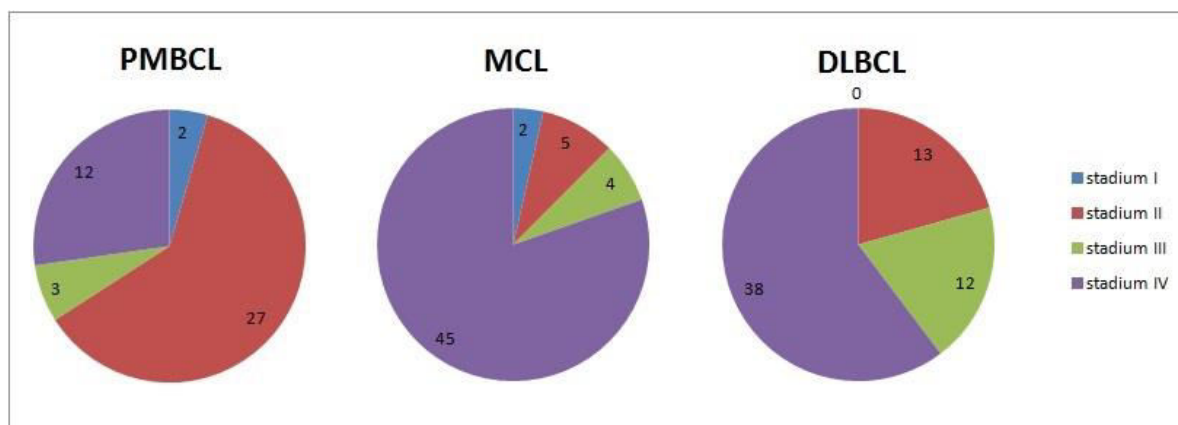
3.1 Soubor pacientů

Retrospektivně bylo hodnoceno celkem 163 pacientů s biopticky ověřenou diagnózou PMBCL, MCL či DLBCL, kteří byli stážováni a léčeni na hematologické klinice FNOL a LF UP v Olomouci mezi roky 2006-2016. Z tohoto počtu bylo 44 pacientů s PMBCL, 56 pacientů s MCL a 63 pacientů s DLBCL. Charakteristiky souboru podle pohlaví a věku jsou shrnuty v tabulce č. 4.

	PMBCL	MCL	DLBCL
Počet nemocných	44	56	63
Počet mužů	16	39	37
Počet žen	28	17	26
Poměr muži/ženy	0,57	2,29	1,4
Medián věku	34	66	32
Průměr věku	35	65	27
Rozmezí věku	20-73	40-81	24-72

Tab. 4: Základní charakteristiky souboru nemocných

Nemocní byli za pomoci zobrazovacích metod zařazeni do stážovacího systému Ann Arbor, zastoupení jednotlivých stádií je zpracováno v grafu č. 1.

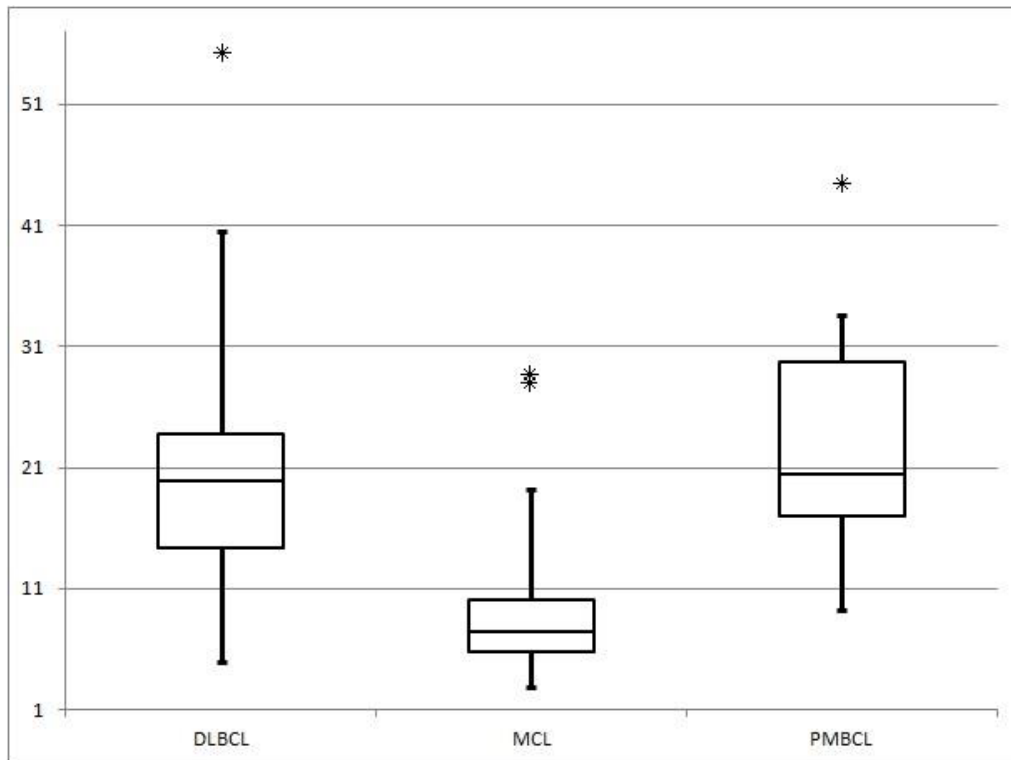


Graf 1: Zastoupení jednotlivých stádií lymfomu dle systému Ann Arbor

Pacienti s PMBCL a DLBCL byli léčeni antracyklinovými režimy s obsahem rituximabu, nejčastěji sekvenční imunochemoterapií, pacienti s MCL rovněž sekvenční

imunochemoterapií či režimem R-CHOP podle rozhodnutí hematooonkologického pracoviště a platných doporučení (40), s ohledem na věk a přítomné komorbidity.

Rozložení hodnot SUVmax na vstupním ^{18}F -FDG PET/CT u jednotlivých histologických typů lymfomu je zpracováno v grafu č. 2 a počty pacientů podle typu odpovědi na interim ^{18}F -FDG PET/CT a ^{18}F -FDG PET/CT po ukončení léčby hodnocených vizuálně a Deauvilleskou škálou jsou zpracovány v tabulce č. 5.



Graf 2: Rozložení hodnot SUVmax na vstupním ^{18}F -FDG PET/CT u jednotlivých histologických typů lymfomů.

Počet pacientů		DLBCL		MCL		PMBCL	
		interim PET/CT	finální PET/CT	interim PET/CT	finální PET/CT	interim PET/CT	finální PET/CT
vizuálně pozitivní		17	15	17	29	29	16
vizuálně negativní		45	33	11	20	7	25
Deauville	1	4	5	1	8	2	5
	2	21	26	8	17	6	16
	3	9	16	4	8	6	9
	4	12	10	11	7	17	5
	5	7	5	4	9	5	6

Tab. 5: Typ odpovědi na léčbu na interim ^{18}F -FDG PET/CT a finálním ^{18}F -FDG PET/CT hodnocených vizuálně a podle Deauvilleské škály

3.2 Metodika

3.2.1 Akvizice ^{18}F -FDG PET/CT

U pacientů bylo provedeno vstupní ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření před zahájením terapie (26 pacientů s PMBCL, 42 pacientů s MCL a 57 pacientů s DLBCL) a interim ^{18}F -FDG PET/CT po 2-3 cyklech léčby (36 pacientů s PMBCL, 28 pacientů s MCL a 53 pacientů s DLBCL). Při plánování interim ^{18}F -FDG PET byl dodržován odstup nejméně 14 dní od posledního cyklu chemoterapie.

Všichni pacienti byli před vyšetřením poučeni a podepsali informovaný souhlas. Vyšetření bylo provedeno nalačno (min. 6 hodin) po stanovení hladiny krevní glukózy, která by neměla přesáhnout 11 mmol/l. Do předem zavedené intravenózní kanyly bylo aplikováno 400 MBq ^{18}F -FDG na 70 kg hmotnosti pacienta na starším přístroji (viz níže) a 190 MBq ^{18}F -FDG/70kg hmotnosti pacienta na novějším přístroji, v obou případech s přepočtem aktivity na hmotnost aktuální. 60 min po aplikaci ^{18}F -FDG a následném perorálním podání 1000 ml roztoku KL a těsně po předchozím vyprázdnění močového měchýře bylo zahájeno PET/CT vyšetření. V úvodu vlastního vyšetření je u většiny pacientů intravenózně podáno 100 ml neionické kontrastní látky (Ultravist 370). Vyšetření bylo typicky nahráno v rozsahu od baze lební do poloviny stehen s pažemi nad hlavou. Nejprve byla provedena akvizice spirálního CT se zadržením dechu, ideálně v lehkém výdechu. Následovala akvizice PET s délkou jedné vyšetřovací postele 3-5 min podle tělesné konstituce pacienta.

Vyšetření provedená do září 2015 byla provedena na přístroji Siemens Biograph 16 HI-REZ. Obrazy byly rekonstruovány 2D-AW-OSEM rekonstrukcí s nastavením 4 iterací a 8 subsetů do obrazové matice 168x168 pixelů, šířka Gauss filtru 5mm. V září 2015 proběhla obměna přístroje za novější typ a od října 2015 jsou vyšetření prováděna na přístroji Siemens Biograph mCT-40. Používaná rekonstrukce je nyní 3D OSEM + PSF + TOF s nastavením 3 iterací a 21 subsetů, šířka Gauss filtru je 5 mm pro zobrazení a 7 mm pro měření SUV.

Oba přístroje splňují akreditaci EARL (83). Účelem EARL akreditace je sjednotit odečty hodnot SUV napříč všemi akreditovanými centry resp. přístroji tak, aby bylo možné jejich výsledky vzájemně srovnávat. Síť EARL akreditovaných přístrojů napříč Evropou umožňuje např. provádět multicentrické studie se zapojením velkého množství pracovišť bez požadavků na dodatečnou standardizaci. Jak Biograph 16 HI-REZ, tak Biograph mCT40 byly v době vypracovávání disertační práce do EARL akreditace zapojeny. Je tak možné srovnávat naměřené hodnoty i zpětně a sledovat změny v metabolismu radiofarmaka i v případech, kdy vyšetření pacienta byla v různých časových okamžicích provedena na různých přístrojích.

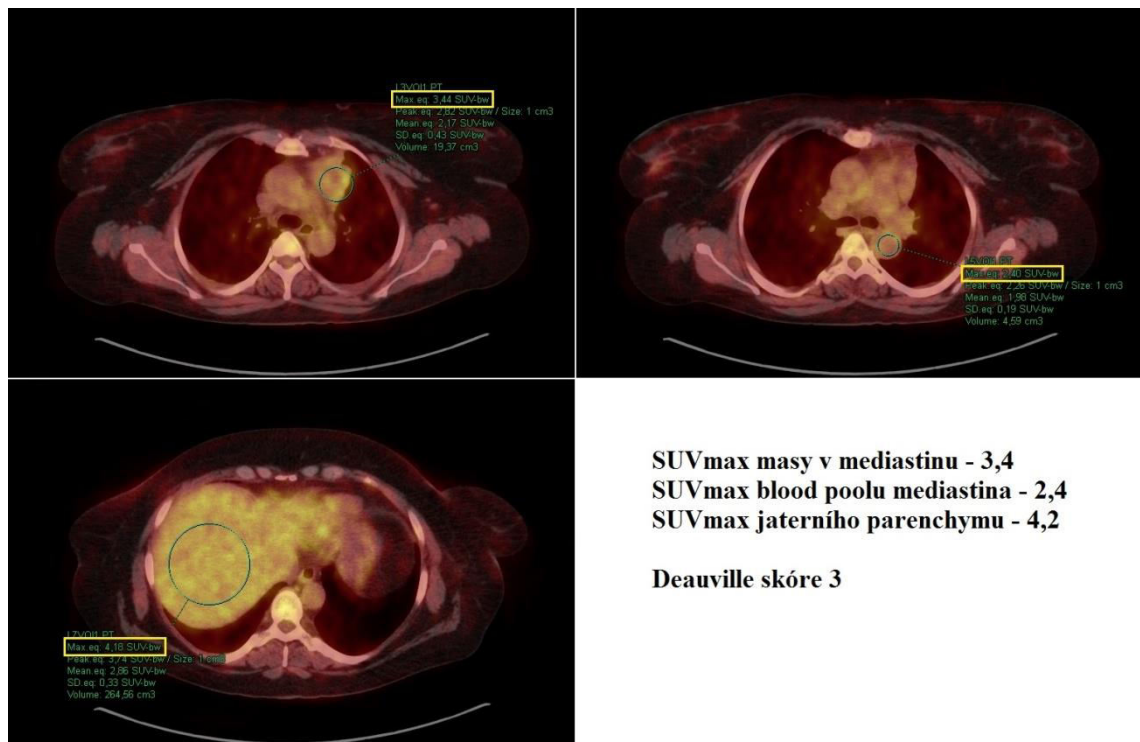
3.2.2 Interpretace ^{18}F -FDG PET/CT a měření hodnocených parametrů

Vizuální hodnocení studií proběhlo standardně na dedikovaných vyhodnocovacích stanicích Siemens. Při něm byl nález podle zkušenosti hodnotitele označen jako pozitivní či negativní, ambivalentní nálezy je možno zařadit do kategorie MRU (minimal residual uptake).

Zařazení do Deauvilleské škály bylo provedeno částečně vizuálně a částečně srovnáním SUV_{max} posuzované léze s SUV_{max} krevního poolu mediastina a SUV_{max} široké oblasti zájmu (region of interest – ROI) v játrech (viz obr. 6). Jako hranice mezi skóre 4 a 5 byl použit dvojnásobek až trojnásobek SUV_{max} ve zdravém jaterním parenchymu.

K výpočtu hodnot SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV a TLG byl použit program vytvořený na pracovišti – PET_compare. Jeho programové prostředí (viz obr. č. 7) je určeno k zobrazení dvou studií téhož pacienta pořízených v různých časech. K tomu používá data v DICOM formátu (Digital Imaging and Communications in Medicine), včetně informací uložených v hlavičkách jednotlivých řezů. Při nahrávání studií do programu dochází k automatickému převodu naměřeného počtu impulzů v jednotlivých

pixelech na SUV. Studie je nejprve nutné vůči sobě registrovat. Program nabízí více možností (automatická, manuální, podle entropie), ve většině případů poskytuje dostatečně přesnou registraci s ohledem na velikost počátečního ROI metoda automatická, která vychází z předpokladu podobného vzhledu a rozsahu všech ^{18}F -FDG PET/CT studií a registruje obrazy na základě pozice maxima v močovém měchýři a polohy zad pacienta.



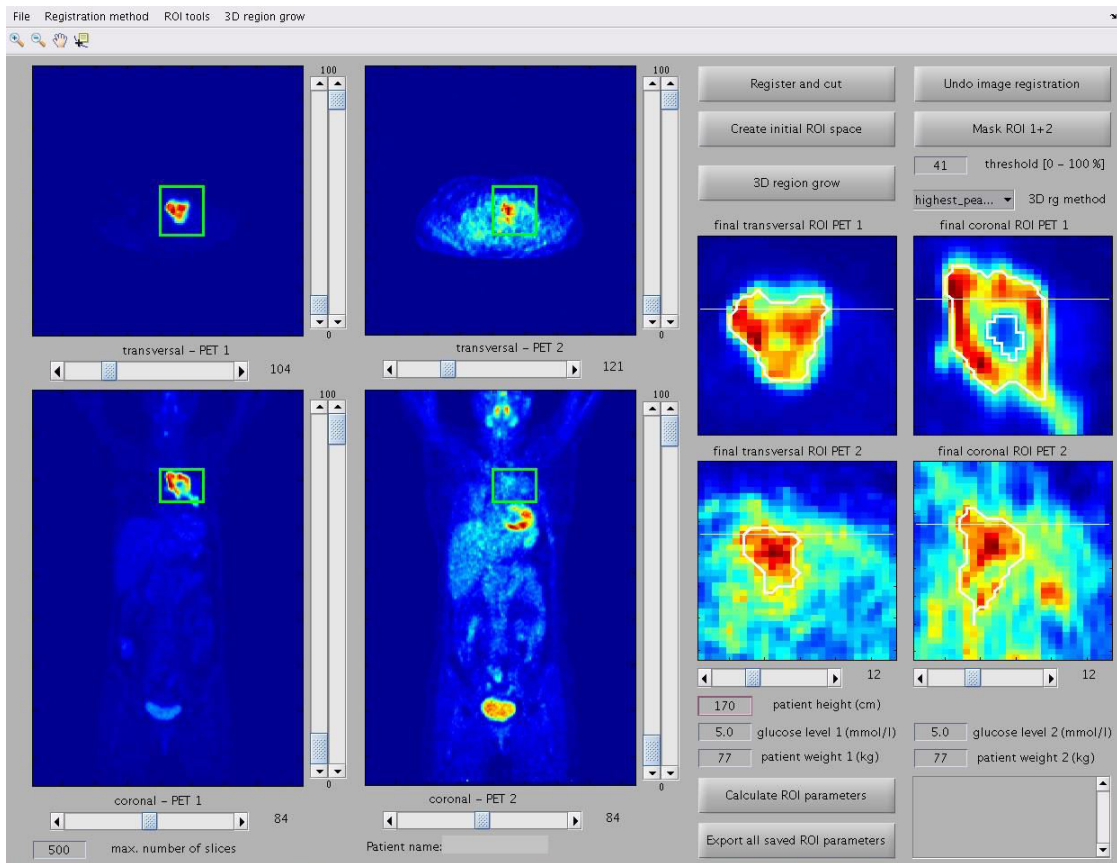
Obr. 6: Interim ^{18}F -FDG PET/CT u 45leté pacientky s PMBCL – zařazení do Deauvilleské škály (z archivu KNM)

Po registraci následuje tvorba počáteční ROI označením požadované oblasti na transverzálním a koronálním řezu první studie. Tu je vždy nutné volit s dostatečnou rezervou, aby v ní byl zachycen měřený objekt ve všech řezech a na obou studiích. Funkcí 3D region grow je vytvořena ROI dané léze podle zadaných parametrů. Pro účely této práce byla použita tvorba 3D ROI na základě prahu určeného jako 41 % SUVmax počáteční ROI (program ve zvoleném počátečním ROI nalezne maximum a hranice léze hledá s použitím nastaveného prahu, započítá všechny pixely s hodnotou převyšující daný práh). V této 3D ROI byly následně vypočteny hodnoty SUVmax a SUVmean, MTV a z těchto hodnot vypočtena TLG jakou součin SUVmean a MTV. Vyhodnocením těchto parametrů na vstupním a interim PET byla získána procentuální

změna – $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, ΔMTV a ΔTLG (viz. obr. č. 8). Na základě srovnávací studie s použitím NEMA IEC fantomu bylo zjištěno, že tento program poskytuje pro stejně zvolenou metodu tvorby 3D ROI shodné výsledky s vyhodnocovací stanicí Siemens.

3.2.3 Statistické zpracování

Ke statistické analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22. Celkové přežití (Overall survival, OS) bylo definováno jako čas od stanovení diagnózy do doby posledního sledování nebo do data úmrtí z jakékoliv příčiny. Přežívání bez progresu choroby (Progression Free Survival, PFS) bylo definováno jako čas od diagnózy do data posledního sledování nebo do okamžiku dokumentované progresu nemoci, relapsu nebo úmrtí. ROC analýza byla použita k hledání optimálních cut-off hodnot $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a ΔTLG pro predikci úmrtí, resp. relapsu/progrese. Jako cut-off hodnota $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ byla navíc použita i hodnota 66 %, uváděná v publikovaných pracích jako optimální pro pacienty s DLBCL po 2 cyklech chemoterapie (72). Kaplan-Meierova analýza s Log-rank testem byla použita k hledání významných prediktorů OS a PFS. Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.



Obr. 7: Programové prostředí na pracovišti vytvořeného vyhodnocovacího programu PET_compare

PET study 1		PET study 2	
Patient:		Patient:	
Patient ID:		Patient ID:	
Sex:	F	Sex:	F
Study date:	09.02.2011	Study date:	14.04.2011
Patient weight (kg):	77	Patient weight (kg):	77
Patient height (m):	170	Patient height (m):	170
Region grow threshold:	41	Region grow threshold:	41
SUV_max:	35.73	SUV_max:	6.26
SUL_max:	21.68	SUL_max:	3.8
SUV_mean:	21.46	SUV_mean:	2.96
SUL_mean:	13.02	SUL_mean:	1.8
TLG:	2495.3	TLG:	228.44
TLG_SUL:	1513.74	TLG_SUL:	138.58
MTV (cm3):	116.2	MTV (cm3):	77.15
Differences			
Δ SUV_max (%):	-82.47	Δ SUV_mean (%):	-86.2
Δ TLG (%):	-90.85	Δ MTV (%):	-33.65
Δ SUL_max (%):	-82.47	Δ SUL_mean (%):	-86.2
Δ TLG_SUL (%):	-90.85		

Obr. 8: Výsledková tabulka programu PET_compare

3.3 Výsledky

3.3.1 Ověření prognostického významu Δ SUVmax při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s DLBCL, MCL a PMBCL a stanovení optimální cut-off hodnoty

a) Ve skupině pacientů s **DLBCL** byla průměrná doba sledování pacientů 66 měsíců (7-128 měsíců). Za tuto dobu došlo u 16 z 63 pacientů k relapsu či progresi a u 12 pacientů k úmrtí. Medián doby do progresi či relapsu lymfomu byl 14 měsíců. Průměrná předpokládaná doba OS v celém souboru je 8,9 let (7,9-9,8) a PFS 8,3 let (7,2-9,3).

V této skupině pacientů nebylo možno pomocí ROC analýzy odhadnout optimální hodnotu cut-off Δ SUVmax pro predikci exitu nebo relapsu/progrese vzhledem k příliš malé hodnotě AUC (Area Under Curve) (AUC = 0,630 pro predikci exitu a AUC = 0,603 pro predikci relapsu/progrese).

Při použití cut-off hodnoty 66 % je významný pokles metabolické aktivity nádorové tkáně (Δ SUVmax > 66 %) spojen se signifikantně vyšší předpokládanou dobou OS (8,8 let) ve srovnání se skupinou s Δ SUVmax \leq 66 % (předpokládaná doba OS 7,1 roku) ($p = 0,021$) (Graf č. 3). Pro predikci PFS je ve skupině s Δ SUVmax > 66 % předpokládaná doba PFS 8,0 let a ve skupině s Δ SUVmax \leq 66 % 6,2 let, což je podle podle Log-Rank testu na hranici statistické významnosti s $p = 0,0499$ (Graf č. 4).

b) Ve skupině pacientů s **MCL** byla průměrná doba sledování pacientů 45 měsíců (2-122 měsíců). Za tuto dobu došlo u 33 z 56 pacientů k relapsu či progresi a u 25 pacientů k úmrtí. Medián doby do progresi či relapsu lymfomu byl 19 měsíců. Průměrná předpokládaná doba OS v celém souboru je 6,0 let (4,9-7,2), medián 5,5 let (5,1-5,9); průměrná předpokládaná doba PFS je 4,5 let (3,5-5,6) a medián 2,8 (2,1-3,5).

Rovněž v této skupině pacientů nebylo možno pomocí ROC analýzy odhadnout optimální hodnotu cut-off Δ SUVmax pro predikci exitu nebo relapsu/progrese vzhledem k příliš malé hodnotě AUC (0,578 pro predikci exitu a 0,5 pro predikci relapsu/progrese).

Při použití hodnoty 66 % není procentuální pokles hodnoty SUVmax mezi vstupním a interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s MCL statisticky významným

prediktorem OS či PFS ($p = 0,432$ pro predikci exitu a $p = 0,614$ pro predikci relapsu/progrese podle Log-rank testu).

c) Ve skupině pacientů s **PMBCL** byla průměrná doba sledování pacientů 61 měsíců (5-137 měsíců). Za tuto dobu došlo u 9 ze 44 pacientů k relapsu či progresi a u 9 pacientů k úmrtí. Medián doby do progresi či relapsu lymfomu byl pouhých 9 měsíců. Průměrná předpokládaná doba OS v celém souboru je 9,2 let (7,9-10,5) a PFS 9,2 let (7,8-10,5).

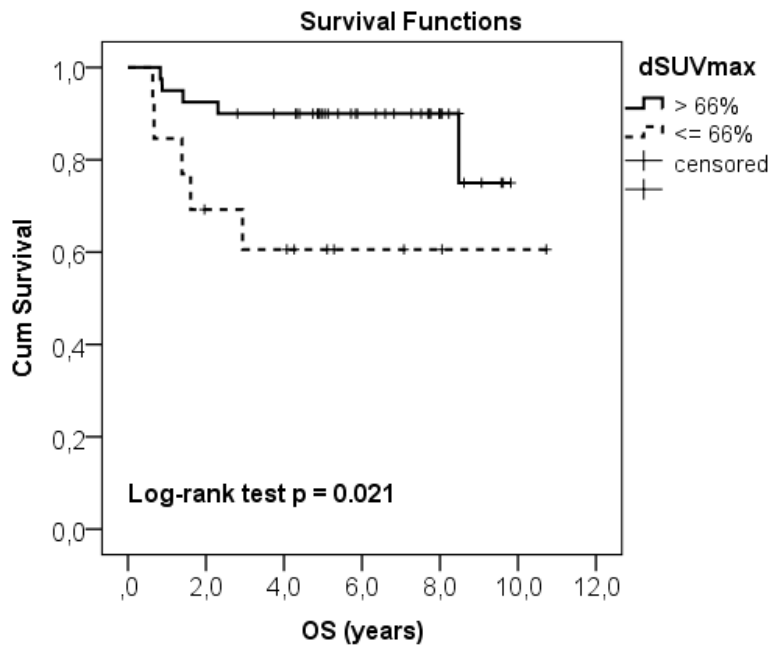
Pomocí ROC analýzy byla jako optimální hodnota cut-off pro tento soubor pacientů stanovena hodnota 68 %, a to jak pro predikci exitu, tak pro predikci relapsu/progrese (viz tab. 6).

Δ SUVmax	AUC	p	95% CI		cut-off
			Lower Bound	Upper Bound	
Predikce exitu	0,789	0,053	0,497	1,000	68,0
Predikce relapsu/progrese	0,756	0,086	0,470	1,000	68,0

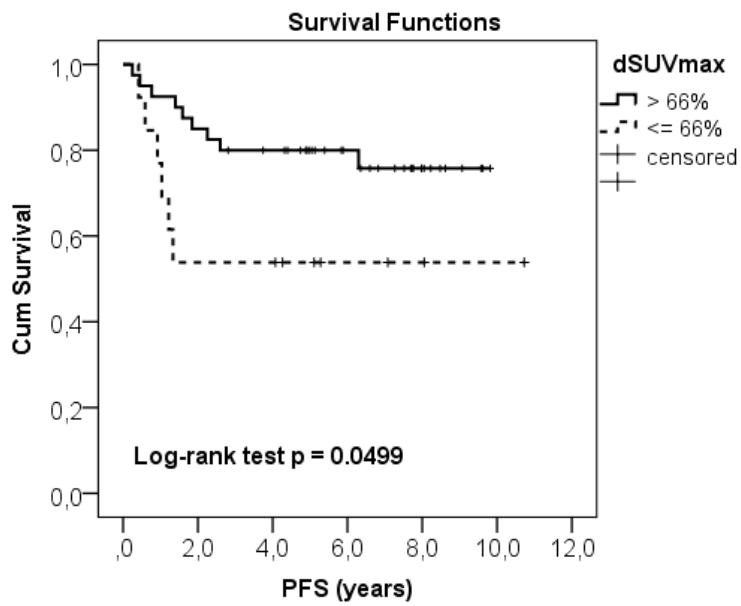
Tab. 6: stanovení optimální cut-off hodnoty Δ SUVmax

S využitím této cut-off hodnoty je Δ SUVmax statisticky signifikantním prognostickým faktorem pro předpověď exitu i relapsu/progrese ($p = 0,024$ resp. $0,014$). Pokles metabolické aktivity nádorové tkáně větší než 68 % je spojen se signifikantně vyšší předpokládanou dobou OS (9 let) ve srovnání se skupinou s Δ SUVmax \leq 68 % (předpokládaná doba OS 4,1 roku) (Graf č. 5). Pro predikci PFS je ve skupině s Δ SUVmax $>$ 68 % předpokládaná doba PFS 8,96 let a ve skupině s Δ SUVmax \leq 68 % je to 3,49 let (Graf č. 6).

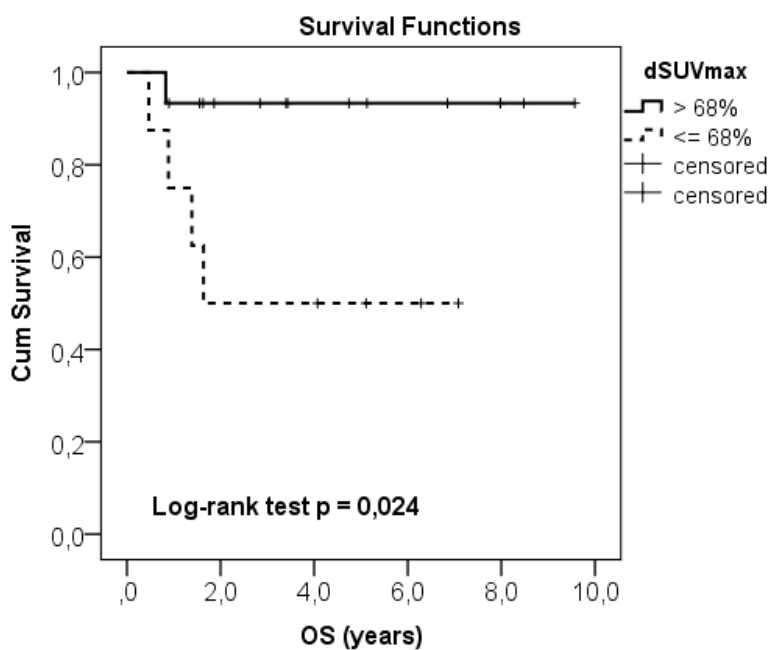
Je zřejmé, že hodnota odhadnutá pro zkoumaný soubor pacientů je velice blízká hodnotě použité v jiných pracích. Proto není překvapením, že i s použitím této hodnoty (66 %) pro náš soubor pacientů je Δ SUVmax vyhodnocen jako statisticky signifikantní prognostický faktor pro predikci OS i PFS ($p = 0,024$ resp. $p = 0,014$). Viz graf č. 7 a graf č. 8.



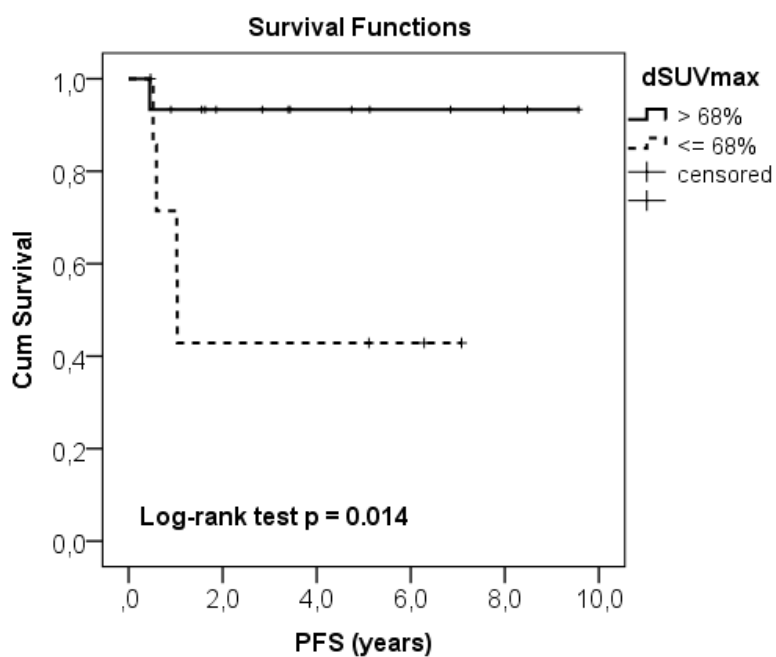
Graf 3: Kaplan-Meierova analýza predikce OS pomocí Δ SUVmax u DLBCL



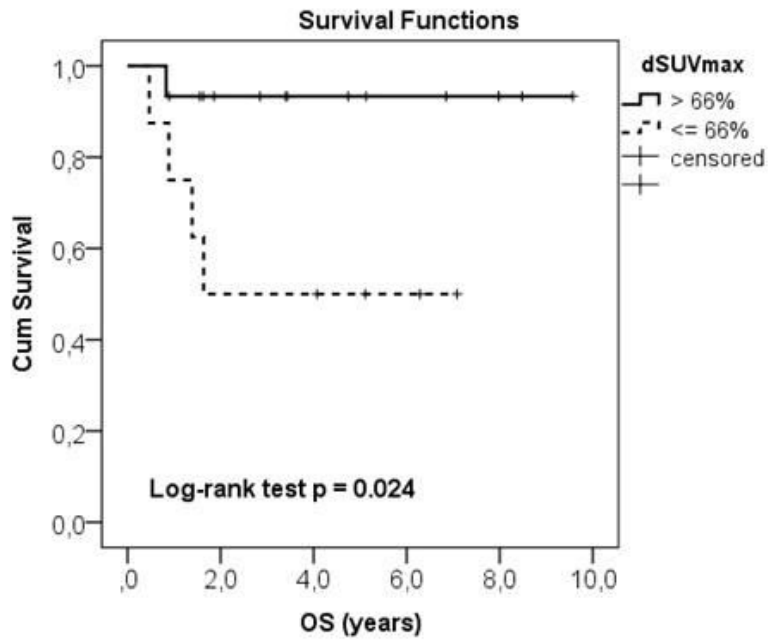
Graf 4: Kaplan-Meierova analýza predikce PFS pomocí Δ SUVmax u DLBCL



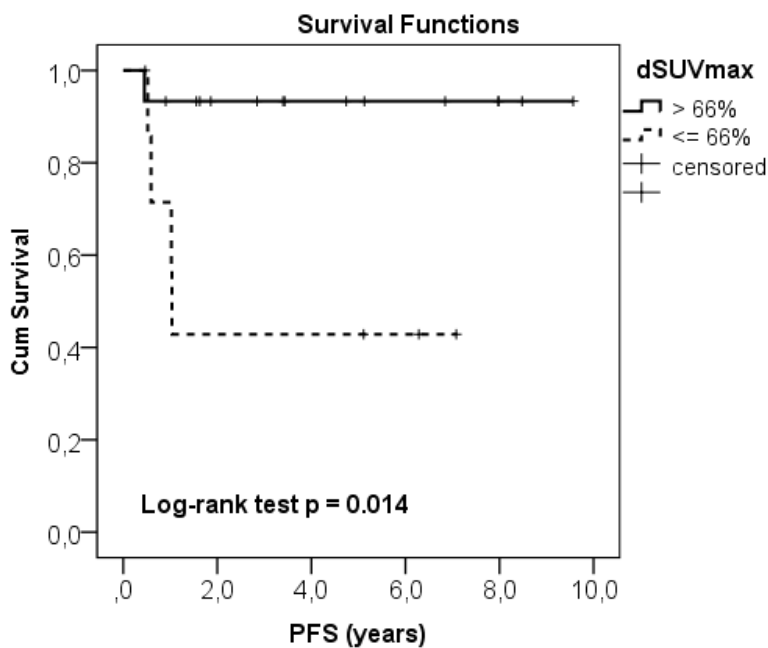
Graf 5: Kaplan-Meierova analýza predikce OS pomocí Δ SUVmax u PMBCL s cut-off 68 %



Graf 6: Kaplan-Meierova analýza predikce PFS pomocí Δ SUVmax u PMBCL s cut-off 68 %



Graf 7: Kaplan-Meierova analýza predikce OS pomocí Δ SUVmax u PMBCL s cut-off 66 %



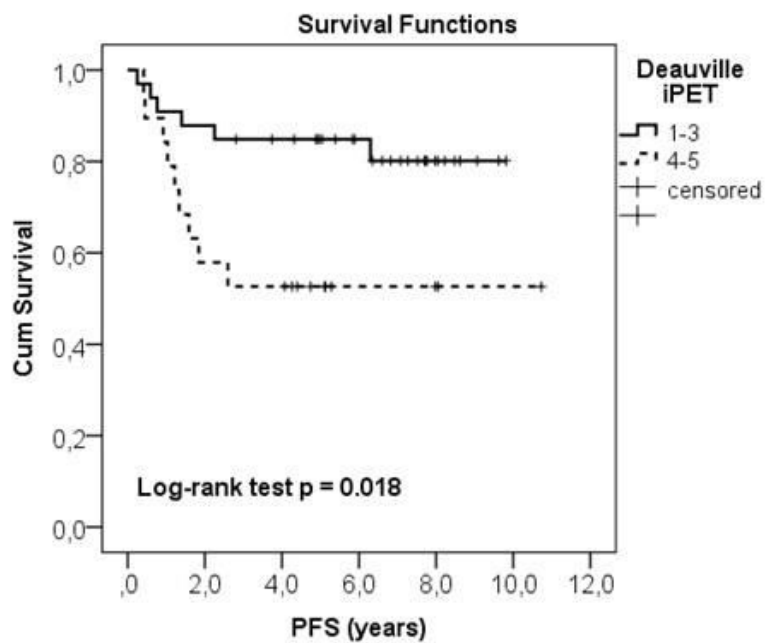
Graf 8: Kaplan-Meierova analýza predikce PFS pomocí Δ SUVmax u PMBCL s cut-off 66 %

3.3.2 Ověření prognostického významu hodnocení interim ^{18}F -FDG PET/CT podle Deauvilleské škály u pacientů s DLBCL, MCL a PMBCL

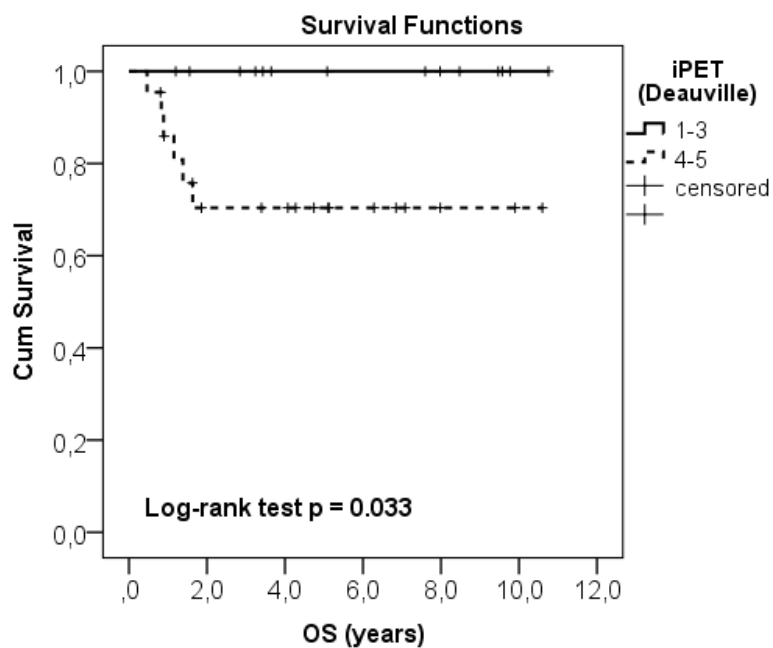
Prosté dichotomické vizuální hodnocení interim ^{18}F -FDG PET/CT je v praxi široce užívané a má jistě výpovědní hodnotu ve vztahu k predikci relapsu či progresi, v žádné z podskupin našeho souboru pacientů však nevychází jako prognostický faktor na hladině statistické signifikance ($p = 0,130$ v souboru s DLBCL, $p = 0,179$ v souboru s MCL a $p = 0,191$ v souboru s PMBCL).

Deauvilleská škála je zjemněním vizuálního hodnocení, výsledek interim ^{18}F -FDG PET kategorizuje do 5 stupňů. Pro statistické zpracování je třeba stanovit hranici mezi pacienty s nízkým a vysokým rizikem, která pro účely této práce byla stanovena mezi skóre 3 a 4. Vyplývá to z doporučení autorů tohoto systému (68) i z jiných prací, které se tímto tématem zabývaly (84).

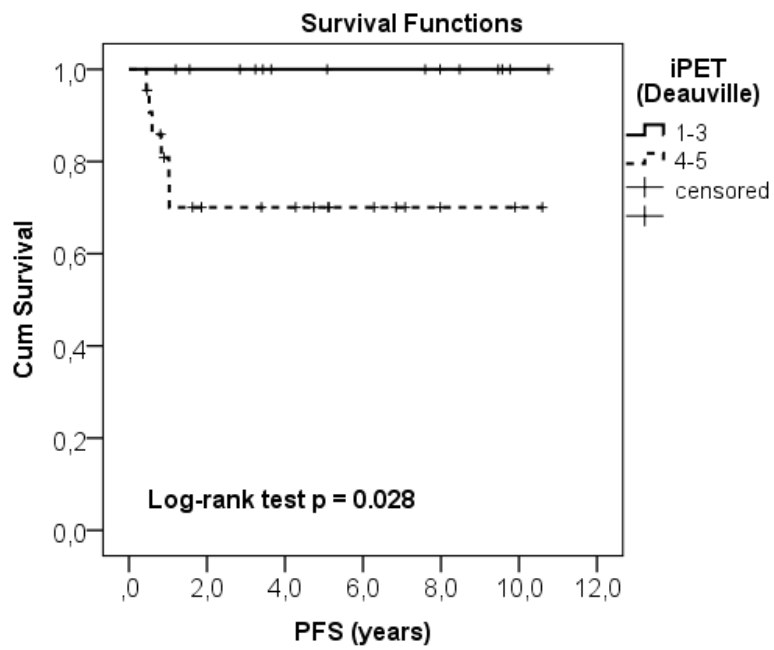
- a) Ve skupině pacientů s **DLBCL** spadalo do kategorie s Deauville skóre 1-3 celkem 33 nemocných, u 6 z nich došlo během doby sledování k relapsu onemocnění. Do skupiny s Deauville score 4-5 spadalo 19 nemocných, z nichž u 9 došlo k relapsu či progresi. Průměrná předpokládaná doba přežití pro skóre 1-3 je tak 8,3 let a pro score 4-5 6,2 let a hodnocení interim ^{18}F -FDG PET/CT pomocí Deauvilleské škály je statisticky významným prediktivním faktorem pro předpověď PFS s $p = 0,018$ (viz graf č. 9). Pro predikci OS není tento způsob hodnocení na hladině statistické signifikance ($p = 0,063$).
- b) Ve skupině pacientů s **MCL** nebyl prokázán signifikantní vliv hodnocení interim ^{18}F -FDG PET/CT pomocí Deauville skóre ani pro predikci exitu ($p = 0,069$) ani pro predikci relapsu/progresi ($p = 0,107$).
- c) U pacientů s **PMBCL** připadlo do skupiny Deauville 1-3 14 pacientů a u žádného z nich nedošlo za dobu sledování k relapsu onemocnění ani k exitu. Do skupiny s Deauville 4-5 připadlo 22 pacientů, z nichž u 6 došlo k progresi/relapsu a u 6 došlo také k exitu. Rozdíl v OS i v PFS mezi těmito dvěma skupinami je statisticky signifikantní s $p = 0,033$ resp. $p = 0,028$ (viz graf č. 10 a graf č. 11).



Graf 9: Kaplan-Meierova analýza predikce PFS pomocí Deauville scóre u DLBCL



Graf 10: Kaplan-Meierova analýza predikce OS pomocí Deauville scóre u PMBCL



Graf 11: Kaplan-Meierova analýza predikce PFS pomocí Deauville scóre u PMBCL

3.3.3 Posouzení prognostického významu MTV před léčbou a Δ MTV při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s MCL a PMBCL

Při hodnocení vstupního ^{18}F -FDG PET/CT pomocí MTV jsme předpokládali, že větší objem nádorové masy v době diagnózy nemoci znamená pro pacienty vyšší riziko a že rychlost poklesu tohoto objemu v průběhu léčby (vyjádřený jako Δ MTV – procentuální pokles MTV na interim ^{18}F -FDG PET/CT) nepřímo úměrně koreluje s rizikem relapsu/progrese či exitu. Naší snahou bylo stanovit optimální hodnoty cut-off MTV pro vstupní ^{18}F -FDG PET/CT a Δ MTV pro interim ^{18}F -FDG PET/CT pro jednotlivé skupiny pacientů dle typu lymfomu (MCL a PMBCL). To nebylo z naměřených dat možné vzhledem k faktu, že AUC je pro oba parametry a u obou typů lymfomů $< 0,75$.

Proto jsme použili hodnoty, které jiné práce stanovily na svých souborech pacientů. Konkrétně práce britských autorů (74) na skupině pacientů s DLBCL stanovila cut-off hodnoty MTV 396 cm^3 a Δ MTV 99,8 %. Starší studie provedená na velkém počtu pacientů se stadiem II a III DLBCL (85) stanovila cut-off hodnotu MTV 220 cm^3 . S použitím žádné z těchto hodnot se nepodařilo Kaplan-Meierovou analýzou prokázat statisticky významný vliv žádného z uvažovaných parametrů na OS, resp. PFS, a to u obou skupin lymfomů (viz tab. 7).

	MCL		PMBCL	
	predikce exitu	predikce relapsu/progrese	predikce exitu	predikce relapsu/progrese
	p	p	p	p
MTV (cut-off 396 cm^3)	0,572	0,180	0,957	0,893
MTV (cut-off 220 cm^3)	0,317	0,073	0,513	0,884
Δ MTV (cut-off 99,8 %)	0,581	0,272	0,178	0,215

Tab. 7: Kaplan-Meierova analýza predikce OS a PFS pomocí MTV a Δ MTV

3.3.4 Posouzení prognostického významu TLG před léčbou a Δ TLG při interim ^{18}F -FDG PET/CT u pacientů s PMBCL a stanovení optimální cut-off hodnoty

Podobně jako u MTV i u TLG lze předpokládat, že vyšší hodnota tohoto parametru v době diagnózy nemoci znamená pro pacienty vyšší riziko a že rychlost poklesu tohoto parametru v průběhu léčby (Δ TLG) nepřímo úměrně koreluje s rizikem relapsu/progrese či exitu. Podobně jako u MTV se nám však pro TLG nepodařilo stanovit vlastní hodnotu cut-off pro stratifikaci pacientů dle rizika exitu či relapsu/progrese (AUC = 0,544 resp. AUC = 0,474).

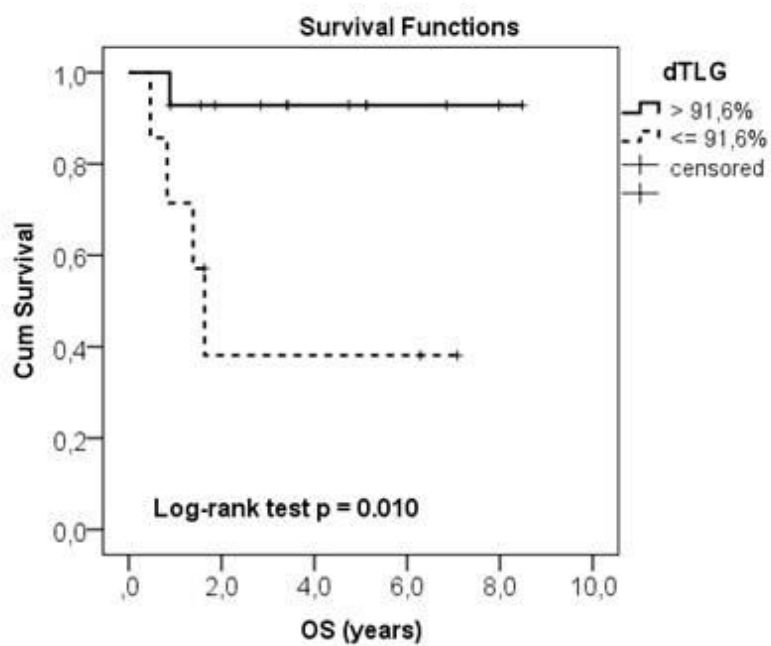
Použili jsme proto opět hodnoty Mikhaela a kol. (74), kteří stanovili optimální cut-off TLG 4541 cm³. Hodnotu korejského kolektivu (85), která je 705 cm³, nešlo v tomto případě použít, neboť pouze jeden nemocný z našeho souboru má hodnotu nižší než 705 cm³. S použitím cut-off 4541 cm³ není hodnota TLG na vstupním ^{18}F -FDG PET/CT statisticky signifikantním prognostickým faktorem ani pro predikci exitu (p = 0,856) ani pro predikci relapsu či progrese (p = 0,893).

ROC analýzou hodnoty Δ TLG se podařilo stanovit hodnotu cut-off optimální pro zkoumaný soubor pacientů jako 91,6 % (viz tab. č. 8) shodně pro predikci exitu i relapsu/progrese.

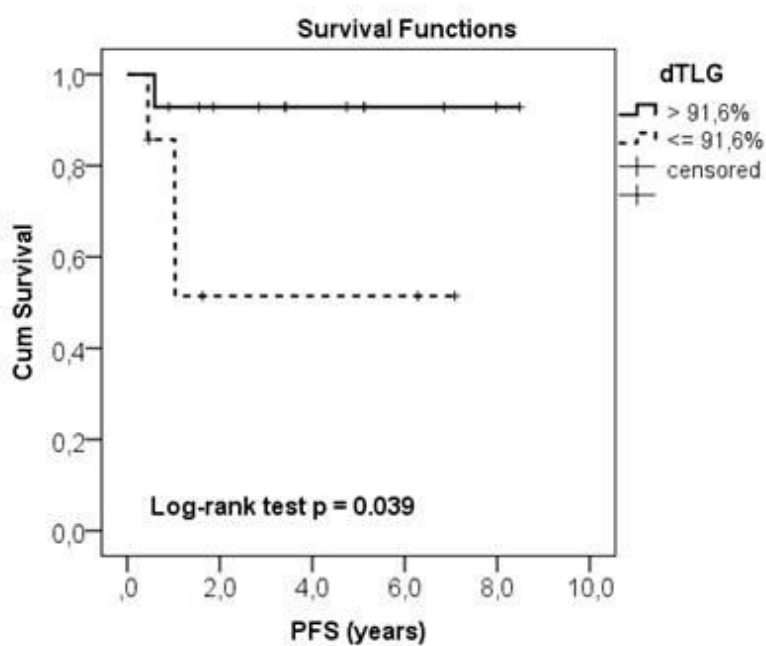
Δ TLG	AUC	p	95% CI		cut-off
			Lower Bound	Upper Bound	
Predikce exitu	0,825	0,032	0,577	1,000	91,6
Predikce relapsu/progrese	0,765	0,107	0,463	1,000	91,6

Tab. 8: stanovení optimální cut-off hodnoty Δ TLG

S využitím této cut-off hodnoty je Δ TLG statisticky signifikantním prognostickým faktorem pro předpověď exitu (p = 0,010) i relapsu/progrese (p = 0,039). Pokles Δ TLG větší než 91,6 % je spojen se signifikantně vyšší předpokládanou dobou OS (7,9 let) ve srovnání se skupinou s Δ TLG \leq 91,6 % (předpokládaná doba OS 3,4 roku) (graf č. 12). Pro predikci PFS je ve skupině s Δ TLG > 91,6 % předpokládaná doba PFS 7,9 let a ve skupině s Δ TLG \leq 91,6 % je to 4,1 let (graf č. 13).



Graf 12: Kaplan-Meierova analýza predikce OS pomocí Δ TLG u PMBCL

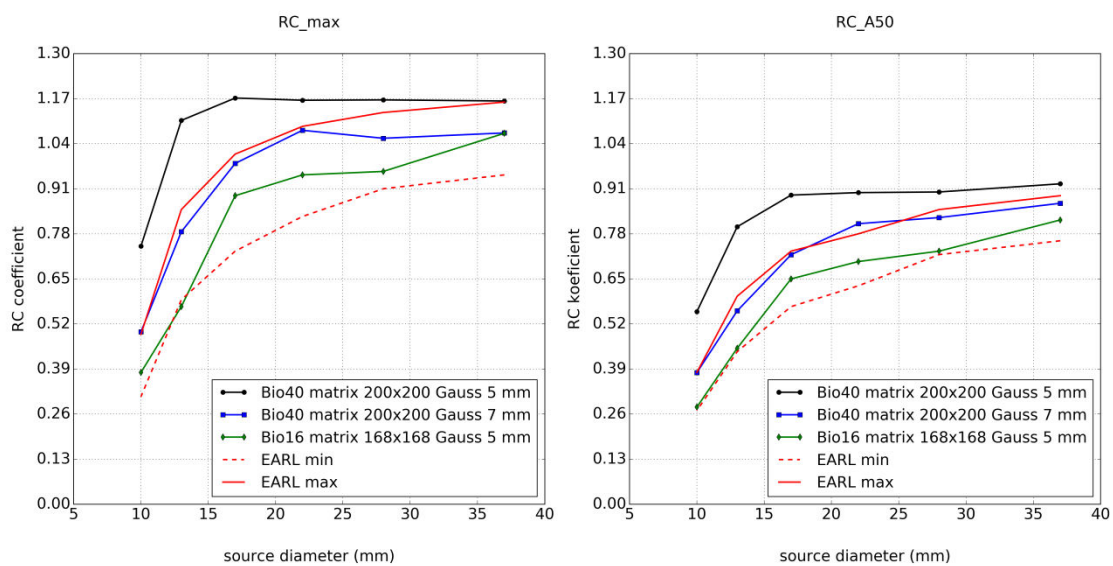


Graf 13: Kaplan-Meierova analýza predikce PFS pomocí Δ TLG u PMBCL

3.3.5 Využití znalosti RC křivky zobrazovacího systému k hodnocení SUV na PET/CT po obměně přístroje

K měření byl použit NEMA IEC Body Phantom SetTM (Data Spectrum Corporation, Durham, USA), který obsahuje plnitelné kulové léze o vnitřních průměrech 10, 13, 17, 22, 28 a 37 mm, a metodika pro EARL akreditaci dle ¹⁸F-FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 1.0 (86). Pořizován byl „dvoupostelový“ sken fantomu tak, aby se aktivní zdroje nacházely vždy ve středu skenované oblasti, čas na jednu postel byl vždy nastaven na 3 minuty. Starší PET/CT přístroj Biograph 16 HI-REZ (Bio16) používal rekonstrukční protokol 2D-AW-OSEM (4 iterace, 8 subsetů, 5 mm post-rekonstrukční filtrace), novější přístroj Biograph mCT 40 TrueV (Bio40) rekonstruuje s 3D-OSEM+PSF+TOF (3 iterace, 21 subsetů, 5 mm post-rekonstrukční filtrace). Splnění EARL akreditace je v tomto případě zaručeno použitím dodatečné filtrace Gaussovským filtrem s FWHM 5 mm s použitím nástroje EQ.PET (Siemens).

V jednotlivých lézích resp. ve VOI (volume of interest) kolem jednotlivých lézí se odečítá SUV_{max} a SUVA50 (práh voxelů pro region-grow segmentaci léze je konstruován jako $\frac{1}{2} \cdot (SUV_{\max} + SUV_{bckg})$). U jednotlivých lézí je porovnána odečtená hodnota poměru mezi SUV_{max} a SUV_{bckg} (průměrná hodnota SUV v pozadí okolo léze) s hodnotou poměru plnění lézí a pozadí aktivitou ¹⁸F-FDG (dle guidelines přibližně 1:10). Výsledný průběh závislosti SUV_{max} a SUV_{bckg} na velikosti léze pro dané nastavení rekonstrukčního protokolu je uvedeno v grafu č. 14.



Graf 14: Závislost poklesu odečtu SUV pro měření SUV_{max} a SUV_{A50} na velikosti léze. Červené křivky vyznačují hranice intervalu daného parametru pro splnění EARL akreditace.

4. DISKUZE

Úloha ^{18}F -FDG PET/CT v diagnostice a sledování léčebné odpovědi u ^{18}F -FDG avidních lymfomů je v současné době nezpochybnitelná. Agresivní formy maligního lymfomu jsou vzhledem ke své vysoké a stabilní ^{18}F -FDG-aviditě úzce spjaty s vývojem PET již od jejího zavedení do běžné klinické praxe. Hodnotící kritéria vyvinutá v minulosti jsou vlivem pokroku v zobrazovacích metodách i vlivem nových klinických poznatků, pokrocích ve využití prognostických indexů a molekulární diagnostice postupně upravována tak, aby dokázala lépe charakterizovat onemocnění pacienta a jeho prognózu na začátku onemocnění i v průběhu léčby. Cílem je lepší standardizace a reprodukovatelnost výsledků mezi jednotlivými hodnotiteli či centry.

První guidelines použití PET s ^{18}F -FDG u pacientů s lymfomem byly publikovány v roce 2007 (66) a ^{18}F -FDG PET byl zahrnut do revidovaných kritérií léčebné odpovědi (77). V průběhu času byly přinášeny další důkazy o významu a úloze ^{18}F -FDG PET a později ^{18}F -FDG PET/CT ve stážování a hodnocení léčebné odpovědi u HL a ^{18}F -FDG avidních NHL. Pravidelně jsou organizována setkání mezinárodního panelu expertů z oblasti nukleární medicíny a hematonekologie za účelem dosažení konsenzu hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT u lymfomů a vydání jednoznačně formulovaných doporučení. První z těchto setkání se konalo v roce 2009 v Deauville ve Francii (69), další pak v ročním či dvouletém intervalu v Mentonu (87). V rámci těchto workshopů jsou pravidelně diskutovány probíhající studie, aktuální poznatky i kontroverze v hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT u lymfomů. Jednotlivé sekce se věnují hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT pomocí Deauvilleských kritérií, SUVmax, novějších volumetrických parametrů (MTV, TLG), hodnocení postižení kostní dřeně a sleziny pomocí ^{18}F -FDG PET/CT, specifikům zobrazování lymfomů u dětí a dalším tématům.

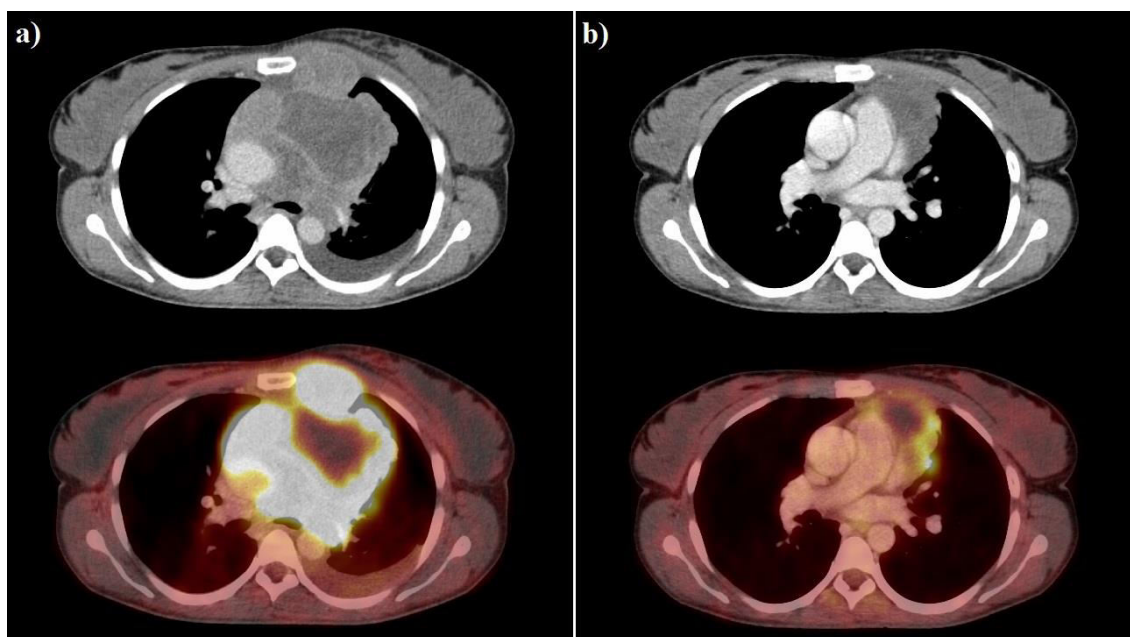
Jedním z posledních výstupů z těchto setkání jsou aktuální vydaná kritéria léčebné odpovědi – tzv. Luganská klasifikace (78) vydaná v roce 2014. Nové typy léčby ovlivňující imunitní odpověď pacienta na nádorové buňky si vyžádaly v roce 2016 modifikaci této klasifikace (79) a lze předpokládat, že k dalším úpravám bude s přibývajícím poznatkem a pokroky v léčbě lymfomů docházet i nadále. Tato práce si dala za cíl přispět k diskuzi o úloze jednotlivých přístupů k hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT u lymfomů na základě dlouholetých zkušeností jednoho centra.

4.1 Úloha SUV při hodnocení PET/CT vyšetření

PET/CT je ve své podstatě kvantitativní metoda a kvantitativní hodnocení pomocí SUV se tedy nabízí. Nevýhodou je množství faktorů, které měření SUV ovlivňují. Jde o faktory biologické (glykemie pacienta, hmotnost pacienta) a technické (časový odstup aplikace radiofarmaka a akvizice, použití intravenózní KL, kalibrace přístroje, rekonstrukční parametry, PVE). Částečnou nevýhodou může být i fakt, že chceme-li hodnotit změnu SUV v průběhu léčby, je třeba znát její vstupní hodnotu a pacient tedy musí mít proveden PET/CT před léčbou. Výhodou hodnocení změny SUV v průběhu léčby naopak je, že vliv výše uvedených faktorů, které ovlivňují jeho hodnotu, je částečně eliminovaný v případě, že tyto podmínky jsou stejné při obou vyšetřeních.

Pokud je však naším cílem srovnatelnost výsledků s jinými pracovišti, standardizace akvizičních parametrů je nutná. Ta je na našem pracovišti zajištěna akreditací EARL (viz kapitola 3.3.5 a 4.5). Při zachování standardních technických parametrů je pak procentuální změna SUV_{max} u konkrétního pacienta v průběhu léčby podle dostupných dat silným prognostickým faktorem přežívání (88, 89) (viz kazuistika na obr. č. 9). Podle práce Ittiho a kol. (90) provedené na skupině 114 pacientů s DLBCL dokonce poněkud lepším než Deauville skóre. Autoři uvádějí rovněž lepší reprodukovatelnost mezi jednotlivými hodnotiteli pro Δ SUV_{max} (57) a vysokou negativní prediktivní hodnotu v kombinaci s prognostickým indexem IPI (91).

Optimální hodnoty cut-off Δ SUV_{max} pro stratifikaci pacientů podle rizika se z povahy procesu liší pro různé časové intervaly provedení interim ¹⁸F-FDG PET/CT (po 2 či po 4 cyklech léčby) (36, 92). Liší se také pro různé typy lymfomů, zatímco u DLBCL je pro ¹⁸F-FDG PET/CT po dvou cyklech léčby podle uvedených prací 66 %, u HL je to 71 % (88). Dá se předpokládat, že odlišnosti budou také u různých léčebných režimů.



Obr. 9: Kazuistika – 26letá žena s PMBCL

a) Vstupní ^{18}F -FDG PET/CT – rozsáhlá tumorózní masa předního a středního mediastina s infiltrací hrudní stěny a centrálním rozpadem (vel. 103x113x100mm, SUVmax 18,1)

b) Interim ^{18}F -FDG PET/CT – prognosticky nepříznivý nálezn, přetrvává akumulace ^{18}F -FDG v lemu měknotkáňové masy (vel. 76x69x112 mm, SUVmax. 6,3), Deauville 4, ΔSUVmax 65%

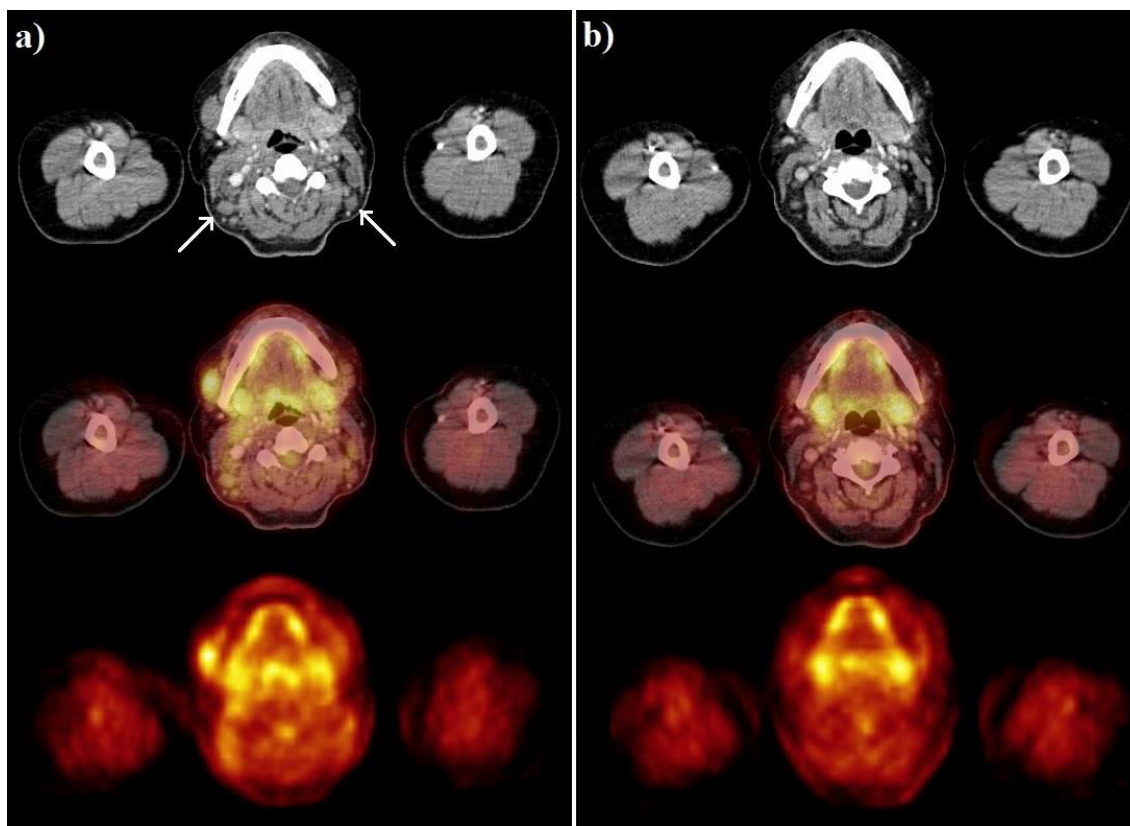
Po dokončení imonuchemoterapie parciální remise, následně ASCT. Již měsíc po transplantaci (7 měsíců od stanovení diagnózy) časný relaps, chemorezistentní choroba, imunoterapie anti-CD30 i radioterapie na mediastinum vždy jen s přechodným efektem, postupné zhoršování stavu, exitus.

Pro skupinu pacientů s **DLBCL**, která byla předmětem zkoumání v této práci, se bohužel nepodařilo stanovit optimální hodnotu cut-off. Vzhledem k tomu, že se publikované práce víceméně shodují na hodnotě 66 % pro DLBCL po 2 cyklech léčby, bylo použití této hodnoty racionální. Výsledky to potvrzují, Δ SUVmax s cut-off hodnotou 66 % je pro náš soubor statisticky signifikantním prognostickým faktorem pro predikci OS, u PFS je výsledek na hranici statistické signifikance.

U skupiny pacientů s **PMBCL** se nám podařilo stanovit vlastní hodnotu cut-off Δ SUVmax (68 %). Zároveň jsme použili i hodnotu 66 % a to vzhledem ke klinicko-patologické příbuznosti PMBCL s DLBCL. Je zřejmé, že námi stanovená hodnota je prakticky ve shodě s publikovanými daty týkajícími se DLBCL. Proto i statistická významnost hodnocení obou těchto hodnot je podobná ($p = 0,014$).

Relativně nižší akumulace ^{18}F -FDG v **MCL** na vstupním PET/CT by mohla být jedním z faktorů, které vysvětlují, proč v této skupině nemocných nevychází Δ SUVmax jako statisticky signifikantní prognostický faktor. I zdravé tkáně vykazují určitou konzumpci glukózy, a pokud je tedy počáteční hodnota SUVmax v patologické lézi relativně nízká i pokles její aktivity na fyziologickou hodnotu je relativně nízký a neumožní tak dostatečnou stratifikaci pacientů podle rizika (viz kazuistika na obr. č. 10).

Není náhodou, že naše práce podobně jako i většina ostatních pracujících s procentuálním poklesem SUVmax v průběhu léčby spíše než s absolutními hodnotami SUVmax, ať již před léčbou nebo v jejím průběhu. Již bylo řečeno, že tento přístup eliminuje některé diskrepance vznikající při různých technických podmínkách akvizice ^{18}F -FDG PET/CT. Je také prokázáno, že různé typy lymfomů vykazují různou míru akumulace ^{18}F -FDG (tedy různé SUVmax) a že je přítomný velký rozptyl hodnot SUVmax i v rámci jednotlivých typů lymfomů (93). Zároveň se intervaly hodnot SUVmax u různých typů lymfomů natolik překrývají, že jich nelze využít ke zpřesnění diagnostiky, jistou korelaci však vykazují s hodnotami proliferačního indexu Ki-67. I v našem souboru pacientů jsou patrné rozdíly v míře akumulace glukózy u jednotlivých typů lymfomů. U DLBCL je medián SUVmax v době diagnózy 19,9, u PMBCL 20,5, zatímco u MCL pouze 7,5.



Obr. 10: Kazuistika - 61letá pacientka s MCL

a) na vstupním ^{18}F -FDG PET/CT je patrné postižení krčních lymfatických uzlin oboustranně, uzliny vel. do 12 mm vykazují jen mírně zvýšenou akumulaci ^{18}F -FDG (SUVmax 4,1)

b) na interim ^{18}F -FDG PET/CT je patrné zmenšení krčních lymfatických uzlin (vel. do 10mm), uzliny již nevykazují patologicky zvýšenou akumulaci ^{18}F -FDG (Deauville 2, SUVmax 1,8) ΔSUVmax je pouze 56%

Po dokončení imunochemoterapie a ASCT dosaženo kompletní metabolické remise, v současnosti (91 měsíců od stanovení dg.) remise trvá.

4.2 Úloha Deauvilleské škály při hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT

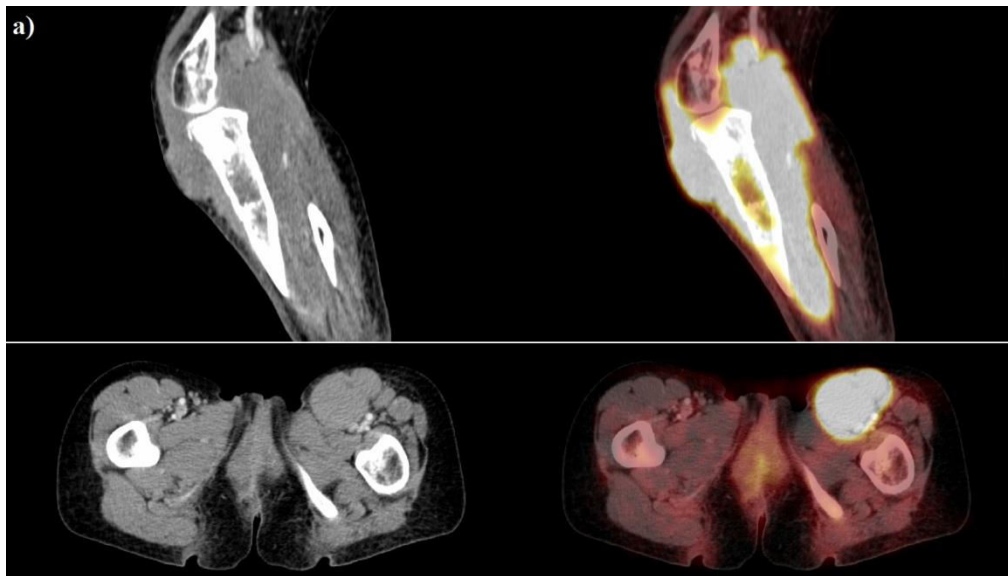
Vizuální hodnocení je standardem v každodenní klinické praxi. Je jednoduché, ale závislé na zkušenostech hodnotitele a proto vykazuje v závislosti na osobě hodnotitele jistou variabilitu. Pro lepší standardizaci hodnocení léčebné odpovědi byla uvedena IHP kritéria (66), která srovnávala akumulaci patologických lézí s krevním poolem mediastina (v případě lézí větších než 2cm) a s okolními tkáněmi (v případě lézí menších než 2cm). Nešlo už tedy o metodu čistě vizuální, ale spíše semikvantitativní. Ve své době znamenaly pokrok, s jejich využitím byla z tehdejších Chesonových kritérií léčebné odpovědi (77) vyjmuta kategorie CRu (nepotvrzená kompletní odpověď, complete response unconfirmed). Stále však kategorizovaly nálezy pouze do 2 skupin (pozitivní/negativní), což nemůže postihnout celou spojitou škálu možných odpovědí na léčbu.

Byla proto navržena jemnější škála – Deauvilleská, která srovnává akumulaci v ^{18}F -FDG v patologických lézích nejen s krevním poolem mediastina, ale také s akumulací v játrech. Byla navržena původně pro multicentrickou RATHL (Response Adapted Treatment in Hodgkin Lymphoma) studii (68), validována pro použití nejprve u interim ^{18}F -FDG PET/CT u NHL i HL a později i pro hodnocení finálních PET/CT vyšetření po ukončení léčby. Tato škála je natolik jemná, že dokáže postihnout různé úrovně léčebné odpovědi, a zároveň dostatečně jednoduchá, aby byla snadno využitelná v každodenní praxi. Díky tomu se stala nedílnou součástí nejnovějších kritérií hodnocení léčebné odpovědi – Luganské klasifikace (78).

Její velkou výhodou je možnost flexibilně nastavit hranici mezi nálezem, který je považován za pozitivní a negativní. U většiny pacientů a u většiny typů lymfomů je lepší tuto hranici stanovit na úrovni akumulace v játrech, tedy mezi Deauville scóre 3 a 4. Pacienti s Deauville skóre 3 vykazují totiž podobně dobrou prognózu jako pacienti s Deauville skóre 1 a 2 (64, 94) (viz kazuistika na obr. č. 11). Hodnocení stupně 3 jako kompletní metabolická odpověď (complete metabolic response – CMR), je přístup zvláště důležitý u pacientů léčených rituximabem a jinými moderními imunoterapeutiky, které mohou způsobovat tzv. tumor flares, a tím falešně pozitivní nálezy. Z uvedených důvodů i v této práci byli pro Kaplan Meierovu analýzu pacienti kategorizováni do skupiny Deauville 1-3 a Deauville 4-5.

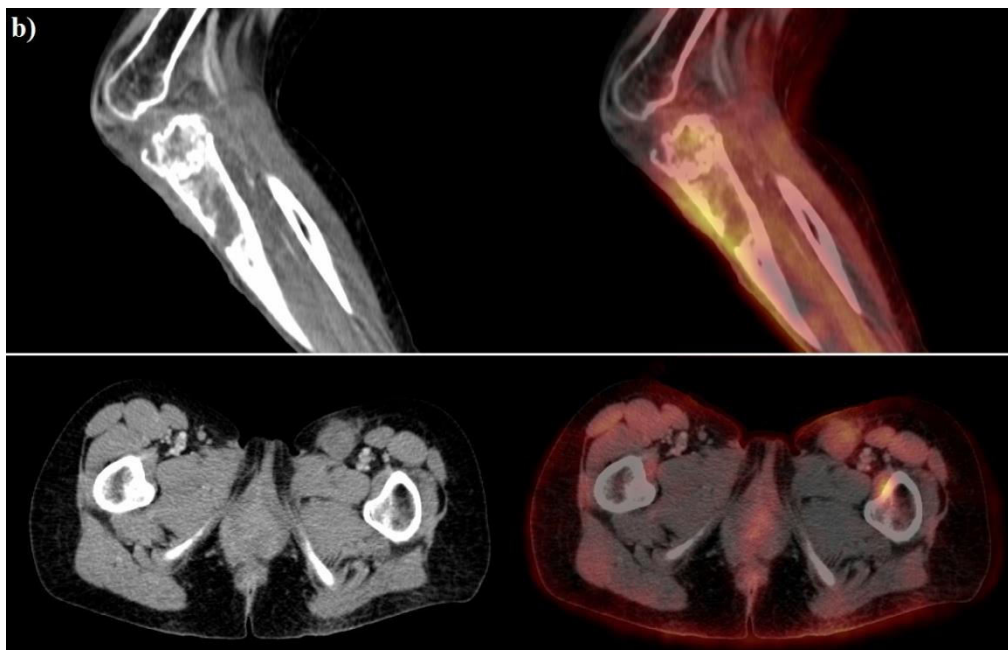
Je přípustný i posun hranice CMR mezi Deauville skóre 2 a 3, tedy na úroveň krevního poolu mediastina, a to především ve studiích, zaměřených na deeskalaci léčby na základě PET/CT, kde je třeba vysoká negativní prediktivní hodnota vyšetření.

Stejně jako $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, i Deauvilleská kritéria vykazují vysokou reprodukovatelnost mezi jednotlivými hodnotiteli (68, 90) a nejsou tolik závislá na technických parametrech akvizice ^{18}F -FDG PET/CT. I hodnocení podle Deauvilleské škály však může být ovlivněno způsobem, jakým je vyšetření provedeno. Konkrétně použitím intravenózní jodové kontrastní látky. Vysycení jaterního parenchymu jodovým kontrastem v průběhu akvizice CT a korekce na atenuaci na základě tohoto CT vede k použití vyšších korekčních faktorů pro oblast jater, než by tomu bylo u nativního vyšetření (a než tomu reálně je v průběhu akvizice PET, kdy již dochází k vylučování KL z jater). Rozdíl v SUV jaterního parenchymu takto vzniklý není velký, řádově jde o desetiny jednotek, ale pokud má zkoumaná léze SUV_{max} blízké SUV_{max} jaterního parenchymu, mohou tyto desetiny jednotek znamenat rozdíl mezi Deauville scóre 3 a 4 a tedy i mezi pozitivním a negativním nálezem.



Obr 11a: Kazuistika – 35letá žena s DLBCL

Vstupní ^{18}F -FDG PET/CT – rozsáhlé měkkotkáňové ložisko infiltrující proximální část levé tibie a fibuly a měkké tkáně v okolí kondylů levého femuru (vel. 108x118x225 mm, SUVmax 16,0), postižení lymfatických uzlin v levém třísele (nejv. vel. 52x49 mm, SUVmax 18,3)



Obr 11b: Kazuistika – 35letá žena s DLBCL (pokračování)

Interim ^{18}F -FDG PET/CT – reziduální mírně zvýšená akumulace ^{18}F -FDG v místě původního tumoru a v lymfatických uzlinách v levém třísele (vel. 41x31 mm). Dle IHP kritérií pozitivní nález, Deauville 3, ΔSUVmax 87%. Po dokončení imunochemoterapie a autologní ASCT dosaženo kompletní metabolické remise, v současnosti (58 měsíců od dg.) remise trvá.

Zvykem našeho pracoviště je u vstupního ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření použití intravenózní jodové KL u všech pacientů, u nichž nejsou kontraindikace k jejímu podání. Považujeme přínos kontrastního CT za převažující nad nevýhodami a riziky podání kontrastu. U interim ^{18}F -FDG PET/CT je rozhodnutí o podání KL provedeno zpravidla na základě vstupního ^{18}F -FDG PET/CT. U pacientů, kteří měli na vstupním ^{18}F -FDG PET/CT pouze uzlinové postižení, je provedeno pouze nativní CT, protože nebylo prokázáno, že by použití KL mělo v tomto případě přínos (24). Pacienti, kteří měli v době diagnózy přítomno mimouzlinové postižení mají v rámci interim ^{18}F -FDG PET/CT provedeno kontrastní CT, které umožňuje např. posoudit velikost ložisek v parenchymových orgánech. U části pacientů tak může být zařazení do Deauvilleské škály ovlivněno podáním jodové KL, půjde však spíše o malou část pacientů.

Dalším faktorem, který má vliv na akumulaci ^{18}F -FDG v referenčních oblastech, zejména v játrech, je podávaná chemoterapie. Švýcarský kolektiv prokázal, že v průběhu chemoterapie dochází ke změnám SUVmax a SUVmean jater až o 25 % (95). Hodnoty SUV v krevním poolu mediastina byly oproti tomu stabilní. I to je třeba brát v úvahu při používání Deauvilleské škály.

I přes uvedené slabé stránky jsme v této práci dokázali statisticky signifikantní prediktivní hodnotu interim ^{18}F -FDG PET/CT hodnoceného pomocí Deauvilleské škály ve skupině pacientů s **DLBCL** a **PMBCL**.

Ve skupině pacientů s **MCL** nevyšla prediktivní hodnota na hladině statistické signifikance, i když se jí v případě predikce exitu blížila. Data zabývající se hodnocením interim ^{18}F -FDG PET/CT pomocí Deauvilleské škály u MCL jsou chudá, existují práce, které jej hodnotí pomocí starších IHP kritérií a ani ty nepotvrzují jeho hodnotu (96, 97).

Srovnání hodnocení interim ^{18}F -FDG PET/CT pomocí ΔSUVmax a Deauvilleské škály ukazuje, že oba způsoby jsou zhruba stejně dobrými prognostickými faktory celkového přežívání pacientů i relapsu/progrese choroby. Hodnocení pomocí ΔSUVmax je historicky starší, jednoznačné výsledky dokládající jeho význam byly publikovány již v roce 2007 (72), využití Deauvilleské škály začíná až v roce 2010. A přestože nejnovější kritéria hodnocení léčebné odpovědi u lymfomů – Luganská klasifikace používají Deauvilleskou škálu, prokázali jsme, že hodnocení pomocí ΔSUVmax neztratilo nic na svém významu.

V případě PMBCL navíc tato práce prokazuje význam interim ^{18}F -FDG PET/CT na jednom z největších publikovaných souborů, neboť publikovaných dat k tomuto tématu není mnoho. Jejich přehled, získaný z databáze PubMed, je uveden v tabulce č. 9.

Autor	rok vydání	počet pacientů	typ studie	Hodnocená PET/CT studie
Ceriani (studie IELSG26)	2017	103	multicentrická	vstupní PET/CT
Martelli (studie IELSG26)	2016	125	multicentrická	finální PET/CT
Filippi	2016	51	unicentrická	finální PET/CT
Kocurek	2016	7	unicentrická	interim PET/CT
Pinnix	2015	97	unicentrická	finální PET/CT
Nagle	2015	27	unicentrická	interim a finální PET/CT
Cheah	2015	25	unicentrická	interim a finální PET/CT

Tab. 9: Přehled prací, zabývajících se významem PET/CT u PMBCL (zdroj: PubMed)

4.3 Úloha volumetrických parametrů při hodnocení PET/CT

Nové způsoby hodnocení vstupního ^{18}F -FDG PET/CT pomocí objemových parametrů, MTV a TLG, jsou aktuálním tématem nejen u lymfomů, ale i u jiných typů tumorů. Publikovaných dat zatím není mnoho a jejich výsledky jsou rozporuplné, naznačují však, že by MTV i TLG mohly být nezávislými prediktivními faktory přežívání např. u tumorů plic (98), pankreatu (37) a také u DLBCL (99) či HL (38). Naopak práce italského kolektivu (35) tuto hypotézu nepotvrzuje. U jednotlivých prací se však značně liší metodika vymezení metabolického objemu. Některé používají jako práh fixní hodnotu SUV (2,5 nebo 3) (32), jiné vymežují práh gradientovou metodou, která pracuje s rychlým poklesem SUV v okrajových oblastech tumoru. Evropská společnost nukleární medicíny (EANM) ve svých doporučeních udává práh 41 % SUVmax jako nejlepší způsob delimitace metabolického objemu a to na základě fantomových měření (20). V jednotlivých uveřejněných člancích se také velmi liší hodnoty cut-off naměřených hodnot MTV a TLG při vstupním vyšetření pro stratifikaci pacientů dle rizikovitosti a to i pro jednotlivé typy nádorů.

Nemožnost stanovit v našem souboru pacientů vlastní hodnoty cut-off nás přiměla použít hodnoty z práce britských autorů (74) a korejských autorů (85), které obě pracovaly se souborem pacientů s DLBCL. Není překvapením, že s jejich použitím se v souboru pacientů s MCL nepodařilo prokázat prognostický význam ani MTV na

vstupním vyšetření, ani jeho procentuální změny na interim ^{18}F -FDG PET/CT. Význam vstupního MTV, ΔMTV a TLG se nepodařilo prokázat ani v souboru pacientů s PMBCL. Ten, ač klinicko-patologicky příbuzný s DLBCL, má odlišnou obvyklou distribuci nádorových mas na začátku onemocnění i jiné charakteristiky a hodnoty cut-off ideální pro tento typ lymfomu se budou nejspíše lišit. Jediným parametrem, jehož hodnotu pro predikci exitu i relapsu či progresu se nám podařilo prokázat, je tak ΔTLG s cut-off hodnotou 91,6 %.

Existuje i práce, zkoumající význam volumetrických parametrů hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT na poměrně velkém souboru pacientů s PMBCL (100). Ta však používá k vymezení MTV práh 25 % SUVmax. Jejich cut-off hodnoty MTV (703 cm^3) a TLG (5814 cm^3) jsou tedy v porovnání s jinými daty relativně vysoké a pro náš soubor je nelze použít (pouze 2 pacienti mají MTV vyšší než 703 cm^3 a pouze 1 pacient má TLG vyšší než 5814 cm^3). Rovněž data Esfahaniové a kol. (101), která na souboru pacientů s DLBCL určila jako optimální cut-off TLG 704 cm^3 , nelze aplikovat na náš soubor, neboť pouze jeden pacient má hodnotu TLG nižší.

Dostupná literatura, zabývající se využitím volumetrických parametrů při hodnocení PET/CT, vykazuje značné rozdíly v použité metodice a z toho vyplývající rozdílné hodnoty cut-off pro stratifikaci pacientů dle rizikosti. Z tohoto důvodu nelze předpokládat, že by tento způsob hodnocení nahradil zavedené metody – hodnocení pomocí ΔSUVmax a Deauvilleské škály. Metodická náročnost je navíc překážkou jeho každodenního rutinního využití, využití nalezne spíše jako doplněk standardního hodnocení u vybraných pacientů.

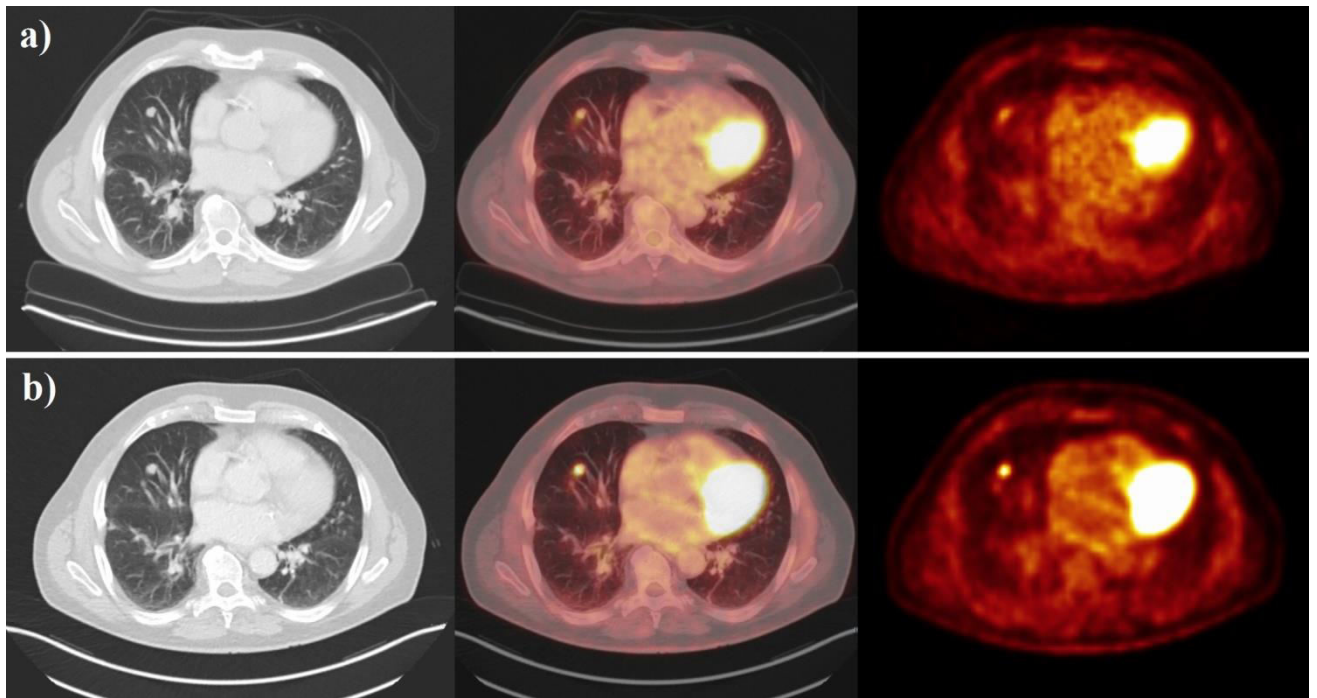
4.4 Význam standardizace odečtů SUV

Pro standardizaci odečtů SUV na daném pracovišti je důležitá správná cross-kalibrace PET zobrazovacího systému (tedy kalibrace vůči měřiči aplikované aktivity) a dodržování stále stejných rekonstrukčních podmínek. Při výměně zobrazovacího systému za novější je potom nutné zvolit takový rekonstrukční postup, který zaručí, že se výsledné odečty SUV nebudou za nových podmínek příliš lišit od systému předchozího. Jedině tak je možné zaručit, že srovnávání metabolické aktivity lézí během života pacienta bude relevantní.

Jednou z možností jak toho dosáhnout, je zapojit daný přístroj do systému EARL (83). Při splnění akreditačních standardů je zaručeno, že daný přístroj bude měřit podobné hodnoty SUV jako všechny přístroje zapojené do tohoto akreditačního programu a patientská data bude možné srovnávat napříč jednotlivými pracovišti, pacienty i napříč časem (jsou splněny požadavky pro zapojení do multicentrických studií). Jak přístroj Siemens Biograph 16 HI-REZ, tak Siemens Biograph mCT 40, na kterých byly vyšetřováni pacienti zařazení do této práce, akreditaci EARL splňovaly.

Z RC křivek získaných pro oba přístroje (obr. č. 8) je zřejmé, že již při průměrech lézí pod 15 mm je měřené SUVmax pouze v důsledku PVE o více než 10 % nižší, než by odpovídalo stejně aktivní léze s průměrem neovlivněným PVE (> 30 mm). Tato odchylka navíc se snižující se velikosti prudce roste a u léze o průměru 10 mm je již více než 50 %. Při srovnávání metabolických aktivit lézí je stěžejní brát tuto skutečnost v potaz a hodnotit případný posun v chování léze na základě znalosti RC křivky. Např. dvě léze se stejně vysokou hodnotou SUVmax, které se však liší svojí velikostí, se budou lišit i svojí metabolickou aktivitou. V rámci terapie může dojít ke zmenšení sledované léze a tedy i poklesu SUVmax, avšak sleduje-li tento pokles trend RC křivky, potom nemuselo dojít ke změně metabolické aktivity léze. Její akumulace je však ovlivněna projevy PVE. Pro starší systém byla naměřená závislost podobná, s prudším spádem v oblasti menších lézí a ještě nižšími dosahovanými hodnotami SUVmax (avšak stále splňujícími kritéria EARL akreditace) (viz kazuistika na obr. č. 12).

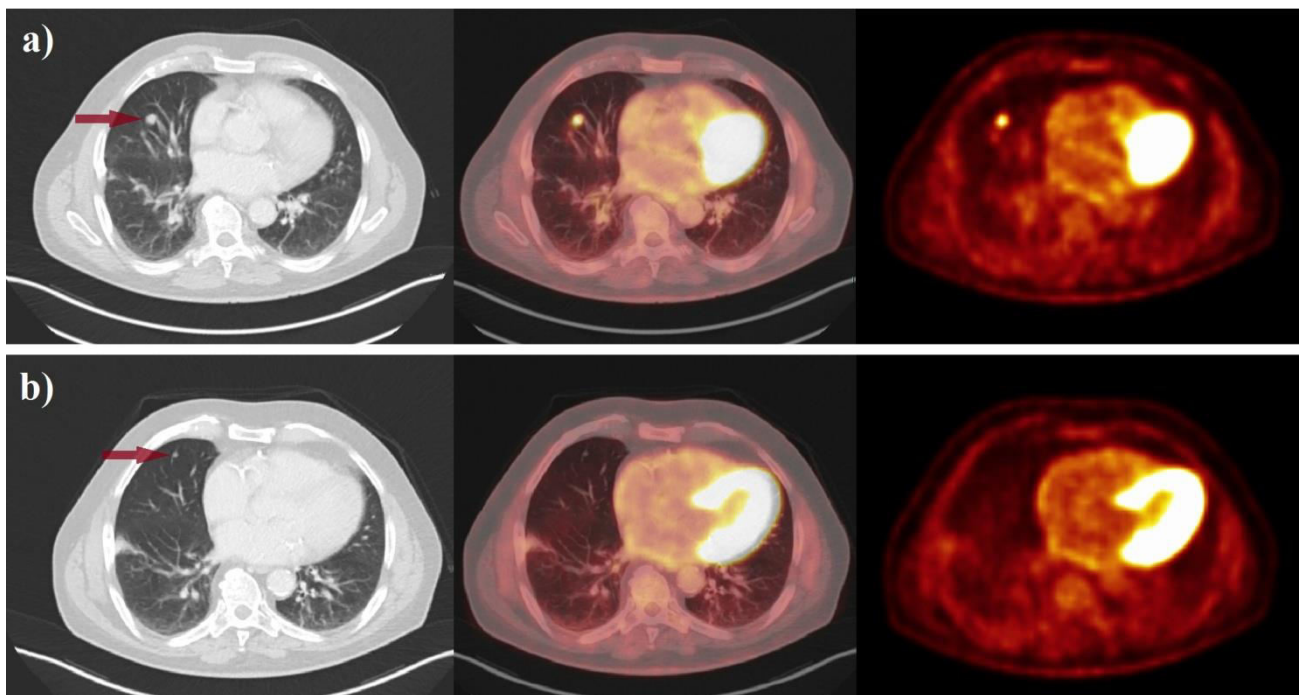
Konečná prostorová rozlišovací schopnost zobrazovacího systému tedy vede k tomu, že se malé léze zobrazují se sníženým kontrastem (viz kazuistika na obr. č. 13). To může, kvůli přítomnosti aktivity radiofarmaka v okolních tkáních, vést až k tomu, že malá léze nebude viditelná. Tento jev však není dán tím, že velikost léze je „menší než prostorová rozlišovací schopnost systému“, ale tím, že její objemová aktivita byla příliš nízká a pokles kontrastu příliš velký. V klinické praxi je vhodné zvážit, zda má pro danou lézi měření SUVmax vůbec smysl, protože je měřeno s příliš velkou nejistotou danou výrazným potlačením skutečného kontrastu. Vzhledem k tomu, že je velmi obtížné změřit velikost metabolicky aktivní části léze z PET obrazu (tato část nemusí korelovat s velikostí v CT obrazu), není možné odečíst SUVmax odpovídajícím způsobem opravit.



Obr. 12: Kazuistika – 84letý muž s karcinomem rekta

12a) ^{18}F -FDG PET/CT z 10/2014 provedený na starším přístroji Siemens Biograph 16 HI-REZ: v pravé plicí ventrálně ^{18}F -FDG avidní ložisko vel. 10 mm, díky PVE s poměrně nízkým kontrastem vůči pozadí (SUVmax 2,4)

12b) ^{18}F -FDG PET/CT z 11/2015 provedený na novějším přístroji Siemens Biograph mCT 40: ložisko stacionární velikosti (10 mm) zobrazené s lepším kontrastem vůči pozadí díky lepším detekčním schopnostem přístroje (SUVmax 5,4)



Obr. 13: Kazuistika – 84letý muž s karcinomem rekta (stejný jako na obr. 12), ^{18}F -FDG PET/CT z 11/2015

13a) v pravé plicí ventrálně ^{18}F -FDG avidní ložisko vel. 10 mm

13b) kaudálněji uložené plicní ložisko vel. 4 mm – vzhledem k velikosti a PVE se k jeho metabolické aktivitě nelze spolehlivě vyjádřit

5. ZÁVĚR

Časně zhodnocení chemosenzitivity lymfomu pomocí interim ^{18}F -FDG PET/CT již po 2. - 3. cyklu chemoterapie představuje šanci na identifikaci nemocných s krajně nepříznivou prognózou. Přesné vyhodnocení výsledku zobrazovacího vyšetření je pro nemocného i ošetřující tým důležité pro volbu další strategie léčby. Potřeba dobré reprodukovatelnosti vyšetření si žádá jednoznačně definovaná hodnotící kritéria s využitím kvantitativních a semikvantitativních metod hodnocení PET/CT.

Výsledky této práce potvrzují dobrou prediktivní hodnotu interim PET/CT hodnoceného pomocí $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ i Deauvilleských kritérií ve skupině pacientů s DLBCL a PMBCL a to pro predikci jak exitu, tak přežívání bez progresu nemoci. Ve skupině pacientů s PMBCL se podařilo odhadnout optimální hodnotu cut-off $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ pro stratifikaci pacientů podle rizika, která je 68 %. Tato hodnota se příliš neliší od hodnoty uváděné ve dříve uveřejněných pracích (66 %) pro pacienty s DLBCL ve stejné fázi léčby.

Výsledky ukazují, že historicky starší způsob hodnocení pomocí $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ je stejně dobrým prognostickým faktorem jako hodnocení Deauvilleskou škálou, které je součástí Lugano klasifikace. Srovnatelnost hodnot SUV napříč pacienty a napříč časem i po obměně PET/CT přístroje za novější typ je zajištěna splněním akreditačních standardů systému EARL u obou přístrojů.

Soubor pacientů s PMBCL, který je součástí této práce, je jedním z největších dosud publikovaných souborů v kontextu významu PET/CT u PMBCL. Tato práce kromě významu $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a Deauville skóre prokázala také prediktivní hodnotu interim PET/CT hodnoceného pomocí ΔTLG pro predikci exitu i přežívání bez progresu nemoci. Byla rovněž stanovena optimální hodnota cut-off ΔTLG 91,6 %.

U ostatních volumetrických parametrů hodnocení – MTV a TLG při vstupním vyšetření a ΔMTV při interim vyšetření, nebyl na základě našich dat prokázán prognostický význam pro predikci exitu ani relapsu/progresu. Metodika jejich měření dostupná v literatuře je značně nejednotná a časově náročná. Nelze je tedy doporučit pro rutinní užití a nelze ani předpokládat, že by v budoucnu nahradily již zavedené hodnocení pomocí $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a Deauville skóre.

Nepodařilo se prokázat prediktivní hodnotu volumetricky hodnoceného vstupního ^{18}F -FDG PET/CT ani interim ^{18}F -FDG PET/CT hodnoceného jak volumetricky, tak

pomocí $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ a Deauville skóre, ve skupině pacientů s MCL. Tento fakt souvisí nejspíš s obecně relativně nízkou ^{18}F -FDG aviditou MCL, následkem čehož jsou i změny konzumce ^{18}F -FDG v nádorových lézích v průběhu léčby poměrně malé.

6. LITERATURA

1. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med.* 2001 Nov;28(11):1707-23.
2. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S
3. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol.* 2004 Nov 1;22(21):4357-68
4. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med.* 2001;42(Suppl 5):1S-93S
5. Suleman S, Karp JS. Advances in time-of-flight PET. *Phys Med.* 2016 Jan;32(1):12-22
6. Ullah MN, Pratiwi E, Cheon J, et al. Instrumentation for Time-of-Flight Positron Emission Tomography. *Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Jun;50(2):112-22
7. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med.* 2000 Jun;41(6):1051-5
8. Townsend DW, Isoardi RA, Bendriem B. Volume imaging tomographs. In: Bendriem B, Townsend DW, editors. *The Theory and Practice of 3D PET.* Dordrecht: Kluwer, 1998:111-132
9. Carney JP, Townsend DW. CT-based attenuation correction for PET/CT scanners. In: von Schultess G, editor. *CLINICAL PET/PET/CT and SPECT/CT: Combined Anatomic-Molecular Imaging.* Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003:46-58
10. Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T, et al. Focal tracer uptake: a potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med.* 2002 Oct;43(10):1339-42.
11. Tong S, Alessio AM, Kinahan PE. Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges. *Imaging Med.* 2010 Oct 1; 2(5): 529-545
12. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of ¹⁸F-FDG. *Semin. Nucl. Med.* 2002;32 (1), 6-12
13. Pacák J, Černý M. Deoxyfluorglukosa, mezník ve vývoji pozitronové emisní tomografie (historie jednoho výzkumu). *Chem. Listy.* 2002; 96: 704-707
14. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The ¹⁴C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral utilisation: Theory, procedures and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1997;28:897-916

15. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, et al. Imaging proliferation in brain tumors with 18F-FLT PET: comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med.* 2005 Jun;46(6):945-52
16. Chen W, Silverman DH, Delaloye S, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* 2006 Jun;47(6):904-11
17. Slomka PJ. Software approach to merging molecular with anatomic information. *J Nucl Med.* 2004 Jan;45 Suppl 1:36S-45S
18. Goerres GW, Hany TF, Kamel E, et al. Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Mar;29(3):367-70
19. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, et al. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med.* 2003 Feb;44(2):240-3
20. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Feb;42(2):328-54.
21. Věstník ministerstva zdravotnictví české republiky. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, Ročník 2016, Částka 2.
22. Bělohávek O, Jarůšková M. [18F]FDG-PET scan in patients with fasting hyperglycemia. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Dec;60(4):404-12
23. de Groot EH, Post N, Boellaard R, et al. Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging. *EJNMMI Res.* 2013 Aug 12;3(1):63
24. Henzlová L, Kapitáňová Z, Buriánková E, Koranda P, et al. Použití intravenózní kontrastní látky při interim 18F-FDG PET/CT u pacientů s non-hodgkinskými lymfomy – je nutné u všech pacientů? *NuklMed.* 2012;1(3),S1
25. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics.* 1999 Jan-Feb;19(1):61-77
26. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps M. *Physics in Nuclear Medicine.* 4th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2012. ISBN: 978-1-4160-5189-5
27. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med.* 1996 Oct;26(4):308-14
28. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, et al. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Oct;29(10):1393-8
29. Parysow O, Mollerach AM, Jager V, et al. Low-dose oral propranolol could reduce brown adipose tissue F-18 FDG uptake in patients undergoing PET scans. *Clin Nucl Med.* 2007 May;32(5):351-7

30. Thie JA. Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage . J Nucl Med. 2004;45:1431-1434.
31. Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. Semin Ultrasound CT MR. 2010 Dec; 31(6): 496–505
32. Yang DH, Ahn JS, Byun BH, et al. Interim PET/CT-based prognostic model for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the post-rituximab era. Ann Hematol. 2013;92(4):471-9
33. Schaefer A, Kremp S, Hellwig D, et al. A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Nov;35(11):1989-99.
34. Geets X, Lee JA, Bol A, et al. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Sep;34(9):1427-38.
35. Gallicchio R, Mansueto G, Simeon V, et al. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2014;92(5):382-9
36. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2011;118:37-43
37. Lee JW, Kang CM, Choi HJ, et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Patients with Pancreatic Cancer. J Nucl Med. 2014 Jun;55(6):898-904
38. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1735–1743
39. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition. IARC press, 2008
40. Belada D, Trněný M, a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny: Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. IX. vydání. Hradec Králové: HK Kredit, 2016. ISBN: 978-80-86780-55-9
41. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. Cancer. 2001;91:889–999
42. Munker R, Glass J, Griffeth LK, et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2004 Nov;15(11):1699-704
43. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Ann Oncol. 2001 Jun;12(6):825-30.

44. Papajík T, Mysliveček M, Urbanová R, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma*. 2014 Feb;55(2):314-9.
45. Sýkorová A, Pytlík R, Móciková H, et al. Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace). *Klin Onkol* 2016; 29(4): 295–302
46. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1329-1336
47. Dietrich S, Boumendil A, Finel H, et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):1053-8
48. Mainolfi C, Maurea S, Varrella P, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the staging and control of patients with lymphoma. Comparison with clinico-radiologic assessment. *Radiol Med*. 1998;95:98–104
49. Menzel CH, Döbert N, Mitrou P, et al. Positron Emission Tomography for the Staging of Hodgkin's Lymphoma - Increasing the Body of Evidence in Favor of the Method. *Acta Oncologica*. 2002;41:5, 430-436
50. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998;206:475–481
51. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology*. 2003;64:336–340
52. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1564-1578
53. Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998;91:3340–3346
54. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography–staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:4508-4514
55. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122:61-67
56. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998; 91:4464 - 4471

57. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. Early interim PET scans in diffuse large B-cell lymphoma: Can there be consensus about standardized reporting, and can PET scans guide therapy choices?. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7:193-19
58. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. F-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: An early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005;106:1376-1381
59. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F., et al.: Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 613 - 618
60. Kostakoglu L., Coleman M., Leonard J.P., et al.: PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 1018 - 1027
61. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P., et al.: Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1356 – 1363
62. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, et al. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005;35:186–196
63. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52–59
64. Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119:2066-2073
65. Yoo CH, Lee DH, Kim JE, et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP. *Ann Hematol* 2011; 90: 797-802
66. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:571-578
67. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, et al. (18)FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: Poor predictive value of International Harmonization Project interpretation. *J Nucl Med.* 2011;52:386-392
68. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1824-1833
69. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1257-1260
70. Barrington SF, Fosse P, Withofs, et al. Recommendations to stage and assess the response to therapy of lymphomas with [18F]FDG-PET-CT. *Médecine Nucléaire.* 2016;40:55-64

71. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-3058
72. Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med.* 2007;48:1626–32
73. Dührsen U, Hüttmann A, Jöckel KH, et al. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas: The PETAL trial. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1757-1760
74. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumor volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Jul;43(7):1209-19.
75. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review. *Haematologica.* 2006;91:522-529
76. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1791-9
77. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-586
78. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068
79. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016 Nov 24;128(21):2489-2496.
80. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2003;14:123-130
81. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1781-1787
82. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, et al. Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):3993-8
83. EANM Research Ltd (EARL). New EANM FDG PET/CT accreditation specifications for SUV recovery coefficients. http://earl.eanm.org/cms/website.php?id=/en/projects/fdg_pet_ct_accreditation/accréditation_specificaspeci.htm. Accessed 23 Nov 2014

84. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1769-75
85. Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):697-703
86. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006 May;47(5):885-95
87. Nanni C, Cottreau AS, Lopci E, et al. Report of the 6th International Workshop on PET in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017 Mar;7:1-6.
88. Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, et al. Interim 18F-FDG PET SUVmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients. *J Nucl Med*. 2014 Apr;55(4):569-73
89. Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, et al. Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):496-504
90. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;40(9):1312-20
91. Nols N, Mounier N, Bouazza S, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with international prognostic index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2013; 1-8
92. Itti E, Lin C, Dupuis J, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*. 2009;50:527-33
93. Papajik T, Mysliveček M, Šedová Z, et al. Standardised uptake value of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2011 Jan;86(1):32-7
94. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013;54:683-690
95. Ceriani L, Suriano S, Ruberto T, et al. 18F-FDG uptake changes in liver and mediastinum during chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2012 Oct;37(10):949-52
96. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, et al. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2011 Oct;86(10):841-5
97. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of

- outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012 Jul 15;118(14):3565-70
98. Yoo SW, Kim J, Chong A, et al. Metabolic Tumor Volume Measured by F-18 FDG PET/CT can Further Stratify the Prognosis of Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Dec;46(4):286-93
 99. Malek E, Sendilnathan A, Yellu M, et al. Metabolic tumor volume on interim PET is a better predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma than semiquantitative methods. *Blood Cancer J*. 2015 Jul 24;5:e326
 100. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):950-6
 101. Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, et al. Baseline total lesion glycolysis measured with 18F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Ann J Med Mol Imaging* 2013; 3(3): 272-281

7. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY

1. Práce související s disertační prací

a) původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF
PAPAJÍK T, MYSLIVEČEK M, URBANOVÁ R, BURIÁNKOVÁ E, KAPITÁŇOVÁ Z, PROCHÁZKA V, TURCSÁNYI P, FORMÁNEK R, **HENZLOVÁ L**, FLODR P, JAROŠOVÁ M, INDRÁK K. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. Leuk Lymphoma. 2014 Feb;55(2):314-9. IF = 2.891

PROCHÁZKA, V., **HENZLOVÁ, L.**, BURIÁNKOVÁ, E., PROUZOVÁ, Z., OBR, A., NOVÁK, M., MINAŘÍK, J., INDRÁK, K., PAPAJÍK, T. Prognostic Impact of Interim and Final PET in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Treated with Intensive Etoposide-Based Therapy. Blood (print), 2014, roč. 124, č. 21, s. 1729-1729. IF = 10.452

b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Henzlová L, Koranda P, Procházka V, Papajík T, Zapletalová J. Využití interim 18F-FDG PET/CT pro prognostickou stratifikaci pacientů s primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem. Nukleární medicína – přijato k tisku.

c) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

HENZLOVÁ, L., KORANDA, P., PAPAJÍK, T. Role 18F-FDG PET/CT při stážování a hodnocení léčebné odpovědi u agresivních forem maligních lymfomů. Nukleární medicína, 2016, roč. 5, č. 3, s. 55-61. ISSN 1805-1146.

KAPITÁŇOVÁ, Z., **HENZLOVÁ, L.**, BURIÁNKOVÁ, E., OBR, A., MYSLIVEČEK, M., PAPAJÍK, T. Přínos časného PET/CT vyšetření pro prognostickou stratifikaci a léčbu nemocných s difúzním B-velkobuněčným lymfomem. Onkologie, 2014, roč. 8, č. 3, s. 107-111. ISSN 1802-4475.

d) Publikovaná abstrakta

HENZLOVÁ, L., KAPITÁŇOVÁ, Z., BURIÁNKOVÁ, E., KORANDA, P., PAPAJÍK, T., Použití intravenózní kontrastní látky při interim ¹⁸F-FDG PET/CT u pacientů s non-hodgkinskými lymfomy – je nutné u všech pacientů?. Nukleární medicína, 2012, roč. 3, č. 3, .

HENZLOVÁ, L., KAPITÁŇOVÁ, Z., KORANDA, P., MYSLIVEČEK, M., PAPAJÍK, T., BURIÁNKOVÁ, E. Přínos semikvantitativního hodnocení časného 18F-FDG PET/CT pro prognostickou stratifikaci pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem. Nukleární medicína, 2014, roč. 3, č. 3, s. 7-7.

HENZLOVÁ, L., KAPITÁŇOVÁ, Z., KORANDA, P., MYSLIVEČEK, M., PAPAĀÍK, T., BURIÁŇKOVÁ, E. Our experience with semiquantitative analysis of early 18F-FDG PET/CT in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014, roč. 41, ř. Suppl. 2, s. "S508"- "S508".

HENZLOVÁ, L., KAPITÁŇOVÁ, Z., KORANDA, P., MYSLIVEČEK, M., PAPAĀÍK, T., BURIÁŇKOVÁ, E. Prognostic value of semiquantitative analysis of interim 18F-FDG PET/CT in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Supplement to The Journal of Nuclear Medicine*, 2015, roč. Vol. 56, ř. Suppl 3, s. \187-P.

HENZLOVÁ, L., KAPITÁŇOVÁ, Z., KORANDA, P., MYSLIVEČEK, M., PAPAĀÍK, T., BURIÁŇKOVÁ, E. Semiquantitative analysis of early 18F-FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and follicular lymphoma. *International Conference on Clinical PET-CT and Molecular Imaging (IPET 2015) - abstract book*, 2015, s. 1.

KAPITÁŇOVÁ, Z., MYSLIVEČEK, M., PAPAĀÍK, T., BURIÁŇKOVÁ, E., PROCHÁZKA, V., KORANDA, P., RUSIŇÁKOVÁ, Z., **HENZLOVÁ, L., PALOVÁ, M., INDRÁK, K.** Hodnocení terapeutické odpovědi pomocí 18F-FDG PET/CT u nemocných s B-buněčnými ne-hodgkinskými lymfomy léčenými imunochemoterapií s použitím rituximabu. XXV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí. Olomouc 22.06.2011 - 25.06.2011.

KAPITÁŇOVÁ, Z., **HENZLOVÁ, L., PROCHÁZKA, V., PAPAĀÍK, T., BURIÁŇKOVÁ, E.** Hodnotenie liečebnej odpovede a prognostický význam včasného 18f-FDG PET/CT u mladších pacientov s pokročilým difúznym veľkobunkovým lymfómom liečených intenzívnou imunochemoterapiou. VI. Bratislvské hematologické a transfuiziologické dni. Bratislava, hotel Holiday Inn 17.10.2013 - 19.10.2013.

PAPAĀÍK, T., KUBOVÁ, Z., PROUZOVÁ, Z., **HENZLOVÁ, L., JAROŠOVÁ, M., PROCHÁZKA, V.** Biologická charakteristika, klinické rysy, léčba a prognóza promárně mediastinálního B-velkobuněčného lymfomu. *Suplement XVII: Slovensko-český hematologický a transfuiziologický zjazd*, 2015, s. 25-25.

OBR, A., PROCHÁZKA, V., **HENZLOVÁ, L., BURIÁŇKOVÁ, E., PAPAĀÍK, T., KAPITÁŇOVÁ, Z.** Kompletní metabolická odpověď po terapii jako nezávislý prediktor prognózy u pacientů s MCL. XXIX. Olomoucké hemnatologické dny s mezinárodní účastí. Olomouc 31.05.2015 - 02.06.2015.

OBR, A., PROCHÁZKA, V., **HENZLOVÁ, L., BURIÁŇKOVÁ, E., PAPAĀÍK, T., KAPITÁŇOVÁ, Z.** Complete metabolit response after therapy independently predicts outcome in mantle cell lymphoma patients. *Hematological Oncology (online)*, 2015, roč. 33, ř. S1, s. 270-270.

e) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

poster: **Henzlová L., Mysliveček M., Koranda P., Papajík T., Buriánková E., Kapitáňová Z.** Reliability of 18F-FDG PET/CT after 2 Cycles of Chemotherapy for

Prognosis Prediction in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma, International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine, Vídeň, 8.-11.11.2011

přednáška: **Henzlová L.**, Kapitáňová Z., Mysliveček M., Koranda P., Papajík T., Buriánková E., 18F-FDG PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi u ne-hodgkinských lymfomů, Přednáškový večer Spolků lékařů v Olomouci, 28.11.2012

přednáška: **Henzlová L.**, Kapitáňová Z., Koranda P., Mysliveček M., Papajík T., Buriánková E., Přínos semikvantitativního hodnocení časného 18F-FDG PET/CT pro prognostickou stratifikaci pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem, Konference vědeckých prací DSP, 9.9.2014

poster: **Henzlová L.**, Kapitáňová Z., Koranda P., Mysliveček M., Papajík T., Buriánková E., Semiquantitative Analysis of Early 18F-FDG PET/CT in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma, International Conference on Clinical PET-CT and Molecular Imaging (IPET 2015): PET-CT in the Era of Multimodality Imaging and Image-Guided Therapy, Vienna, 5.-9.10.2015

2. Ostatní publikace

a) původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v časopisech s IF

PTÁČEK J, **HENZLOVÁ L**, KORANDA P. Bone SPECT image reconstruction using deconvolution and wavelet transformation: development, performance assessment and comparison in phantom and patient study with standard OSEM and resolution recovery algorithm. *Phys Med.* 2014 Nov;30(7):858-64. IF = 2,403

KARHAN P, PTÁČEK J, FIALA P, **HENZLOVÁ L**. Analysis of planar scintigraphic images using the Li-Ma technique. *Phys Med.* 2016 Feb;32(2):403-7. IF = 1,763

HAVEL, M., KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P., ZADRAŽIL, J., KINCL, V. Prognostic value of myocardial perfusion imaging and coronary artery calcium measurements in patients with end-stage renal disease. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 2015, roč. 18, č. 3, s. 199-206. ISSN 1790-5427. IF = 1,015

b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

BUDÍKOVÁ, M., KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., **HENZLOVÁ, L.**, OSTRÁNSKÝ, J., HUTYRA, M., SKÁLA, T., SOVOVÁ, E., TÁBORSKÝ, M. Přínos zátěžové jednofotonové emisní tomografie myokardu v diferenciální diagnostice etiologie kompletního bloku levého Tawarova raménka. *Cor et Vasa*, 2011, roč. 53, č. 10, s. 569-571. ISSN 0010-8650.

BUDÍKOVÁ, M., KAMÍNEK, M., SOVOVÁ, E., KALETOVÁ, M., METELKOVÁ, I., **HENZLOVÁ, L.**, BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R. Prognostický význam koronárního kalciového skóre a zátěžového zobrazení myokardu pomocí jednofotonové

emisní tomografi e u asymptomatických rizikových pacientů. Cor et Vasa, 2011, roč. 53, č. 12, s. 698-702. ISSN 0010-8650.

PTÁČEK, J., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P. Rekonstrukce SPECT obrazu skeletu s použitím dekonvoluce a vlnkové transformace. Nukleární medicína, 2015, roč. 4, č. 3, s. 42-50. ISSN 1805-1146.

HAVEL, M., KAMÍNEK, M., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P., KRAFT, O., LANGOVÁ, K. Úprava rekonstrukčních parametrů IQ-SPECT studie k zachování kontinuity výsledků hodnocení funkčních parametrů levé komory srdeční. Nukleární medicína, 2016, roč. 5, č. 4, s. 66-71. ISSN 1805-1146.

c) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

KAMÍNEK, M., SOVOVÁ, E., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., **HENZLOVÁ, L.**, BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R. Dlouhodobý prognostický význam koronárního kalciového skóre a zátěžového zobrazení myokardu pomocí jednofotonové emisní tomografie u asymptomatických rizikových pacientů. Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa, 2012, roč. 15, č. 4, s. "P-14"- "P-15".

KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., **HENZLOVÁ, L.**, BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R. Zobrazování myokardu pomocí SPECT a hybridního SPECT/CT a PET/CT vyšetření. Intervenční a akutní kardiologie, 2012, roč. 11, č. 2, s. 68-74. ISSN 1213-807X.

d) Publikovaná abstrakta

BUDÍKOVÁ, M., KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., **HENZLOVÁ, L.**, BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R., SOVOVÁ, E., OSTŘANSKÝ, J., HUTYRA, M. Senzitivita a specifika SPECT myokardu u pacientů s dilatační kardiomyopatií a přínos kalciového skóre - koronarograficky ověřená data. Abstrakta, XLVIII. Dny nukleární medicíny, 2011, s. 8-9.

KORANDA, P., CRHÁKOVÁ, H., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., **HENZLOVÁ, L.**, FORMÁNEK, R., BURIÁNKOVÁ, E., MYSLIVEČEK, M. Detekce recidiv a metastáz diferencovaných karcinomů štítné žlázy pomocí 18F-FDG PET/CT při stimulaci endogenního TSH. Abstrakta, XLVIII. Dny nukleární medicíny, 2011, s. 23.

KORANDA, P., CRHÁKOVÁ, H., FORMÁNEK, R., BURIÁNKOVÁ, E., **HENZLOVÁ, L.**, KAMÍNEK, M., MYSLIVEČEK, M. 18F-FDG PET/CT under TSH stimulation in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2011, roč. 38, č. suppl. 2, s. 112.

SKÁCELOVÁ, M., HORÁK, P., ŠRÁMKOVÁ, S., **HENZLOVÁ, L.**, TICHÝ, T. Panikulitida asociovaná s onemocněním Wegenerovou granulomatózou - kazuistické sdělení. Česká revmatologie, 2011, roč. 19, č. 1, s. 32-32.

KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., KORANDA, P., MYSLIVEČEK, M., **HENZLOVÁ, L.**, CRHÁKOVÁ, H., BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R., SOVOVÁ, E., HUTYRA, M. Myocardial perfusion SPECT combined with calcium score measurement improved the detection of ischemic cardiomyopathy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2012, roč. 39, č. 2, s. "S422"- "S422".

KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., **HENZLOVÁ, L.**, ROUBALOVÁ, E., SOVOVÁ, E., HUTYRA, M. Prognostický význam normálního gated SPECT myokardu - srovnání protokolu pouze zátěž versus zátěž-klid. *Nukleární medicína*, 2013, č. 3, s. 3-3.

KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P., SOVOVÁ, E., KINCL, V. Quantitative cardiac SPECT and coronary calcium score in the detection of coronary artery disease: Validation of findings by coronary angiography. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2013, roč. 20, s. "S87"- "S87".

KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P., SOVOVÁ, E., KINCL, V. Long-term prognostic value of coronary artery calcium score and cardiac gated SPECT imaging in asymptomatic individuals. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2013, roč. 40, č. 2, s. "S328"- "S328".

KORANDA, P., POLZEROVÁ, H., **HENZLOVÁ, L.**, FORMÁNEK, R., BURIÁNKOVÁ, E., KAMÍNEK, M., MYSLIVEČEK, M. TSH-stimulated 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of recurrent/metastatic radioiodine-negative differentiated thyroid carcinomas. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2013, roč. 54, č. 2, s. 309-309.

KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., KORANDA, P., **HENZLOVÁ, L.**, BURIÁNKOVÁ, E., FORMÁNEK, R., SOVOVÁ, E., HUTYRA, M. Myocardial perfusion and function gated SPECT imaging combined with calcium score measurement improved the detection of high-risk patients with multivessel coronary artery disease.. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014, roč. 41, č. Suppl 2, s. "S598"- "S598".

PTÁČEK, J., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P. Improvement of Bone SPECT Images Using Deconvolution and Wavelet Transform. *European Journal of Nuclear Medicine*, 2014, roč. 41, č. Suppl. 2, s. "S361"- "S361".

KAMÍNEK, M., HAVEL, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P., ZADRAŽIL, J., KINCL, V. Prognostic value of cardiac gated SPECT combined with coronary calcium score in patients with end-stage kidney disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2015, roč. 42, č. Suppl. 1, s. "S-521".

KORANDA, P., HALENKA, M., LANGEROVÁ, E., **HENZLOVÁ, L.** Efficiency of the comprehensive one-day scintigraphy (subtraction using perchlorate discharge, dual-phase 99mTc-MIBU, SPECT) in the detection of primary and tertiary hyperparathyroidism.. *Supplement to The Journal of Nuclear Medicine*, 2015, roč. Vol. 56, č. Suppl 3, s. 406P

KAMÍNEK, M., METELKOVÁ, I., BUDÍKOVÁ, M., KORANDA, P., **HENZLOVÁ, L.**, SOVOVÁ, E., KINCL, V., DROZDOVÁ, A. Comparison of stress-only and stress-rest gated SPECT imaging: higher incidence of cardiac hard events in diabetic patients who underwent full stress-rest imaging.. European Heart Journal Cardiovascular Imaging, 2015, roč. 16, č. Suppl 1, s. "i11"- "i28".

HAVEL, M., KAMÍNEK, M., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P. Keeping the reproducibility of functional parameters of the left ventricle between conventional system and IQ-SPECT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016, roč. 43, č. Suppl 1, s. S559-S559.

HAVEL, M., KAMÍNEK, M., **HENZLOVÁ, L.**, KORANDA, P. Optimalizace rekonstrukce studie IQ-SPECT k zachování reprodukovatelnosti vyšetření funkčních a objemových parametrů levé komory srdeční. Nukleární medicína, 2016, roč. 5, č. 3, s. 16.

e) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

poster: **Henzlová L.**, Kamínek M., Metelková I., Budíková M., Koranda P., Mysliveček M., Crháková H., Buriánková E., Formánek R., Sovová E., Ostřanský J., Hutýra M. Combination of myocardial perfusion SPECT with calcium score measurement improved the detection of ischemic cardiomyopathy, International Conference on Integrated Medical Imaging in Cardiovascular Diseases, Vídeň, 30.9.-4.10.2013

přednáška: **Henzlová L.**, Hybridní metody v nukleární medicíně, Konference ČSFM a Fyzikální sekce ČSNM ČLS JEP 2014, Rožnov pod Radhoštěm, 9.4.-11.4.2014

přednáška: **Henzlová L.**, Ptáček J., Koupili jsme nové PET/CT! – A co na to lékař?, 6. konference radiologické fyziky, Bystřice nad Pernštejnem, 13.-15.4.2016